

SÉRIE A, n° 2455

N° D'ORDRE :

3327

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JEAN TIROUFLET

Assistant à la Faculté des Sciences de Rennes

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSES ET CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ DU GROUPEMENT CARBONYLE DANS LA SÉRIE DES PHTALIDES ET DES ANHYDRIDES PHTALIQUES SUBSTITUÉS.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 10 janvier 1952 devant la Commission d'examen

M ^{me} RAMART-LUCAS..	<i>Président.</i>
M. QUELET.....	} <i>Examineurs.</i>
M. J.-P. MATHIEU ...	

IMPRIMERIE BRETONNE

38, RUE DU PRÉ-BOTTÉ
RENNES

1952

SÉRIE A, N° 2455

N° D'ORDRE :

3327

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JEAN TIROUFLET

Assistant à la Faculté des Sciences de Rennes

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSES ET CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ DU GROUPEMENT CARBONYLE DANS LA SÉRIE DES PHTALIDES ET DES ANHYDRIDES PHTALIQUES SUBSTITUÉS.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 10 janvier 1952 devant la Commission d'examen

M ^{me} RAMART-LUCAS..	<i>Président.</i>
M. QUELET.....	} <i>Examineurs.</i>
M. J.-P. MATHIEU...	

IMPRIMERIE BRETONNE
38, RUE DU PRÉ-BOTTÉ
RENNES

1952

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen M. A. CHATELET.

PROFESSEURS

G. JULIA.....	T	Analyse supérieure et algèbre supérieure.	FAVARD.....	T	Mécanique générale.
A. DENJOY.....	T	Théorie des Fonctions.	COULOMB.....	T	Physique du Globe.
L. LUTAUD.....	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	M ^{lle} COUSIN.....	T	Biologie animale (P.C.B.).
E. DARMOIS.....	T	Enseignement de Physique.	CHRÉTIEN.....	T	Chimie minérale.
Robert LÉVY.....	T	Physiologie comparée.	P. DRACH.....	T	Zoologie.
M ^{me} RAMART-LUCAS	T	Chimie organique.	KASTLER.....	T	Physique.
FOCH.....	T	Mécanique physique et expérimentale.	CHATELET.....	T	Arithmétique et théorie des nombres.
PAUTHENIER.....	T	Electrotechnique générale.	EPHRUSSI.....	T	Génétique.
De BROGLIE.....	T	Théories physiques.	WURMSER.....	T	Biologie physico-chimique.
JOB.....	T	Chimie générale.	BAUER.....	T	Chimie - Physique.
PRENANT.....	T	Anatomie et Histologie comparées.	RIVIÈRE.....	T	Géologie (P.C.B.).
COMBES.....	T	Physiologie végétale.	GAUTHERET.....	T	Biologie Végétale (P.C.B.).
GARNIER.....	T	Géométrie supérieure.	LUCAS.....	T	Physique.
PÉRES.....	T	Mécanique des fluides et applications.	A. THOMAS.....	T	Evolution des êtres organisés.
LAUGIER.....	T	Physiologie générale.	ARNULF.....	T	Optique appliquée.
TOUSSAINT.....	T	Technique Aéronautique.	MAX MORAND.....	T	Physique.
M. CURIE.....	T	Physique (P.C.B.).	SOLEILLET.....	T	Physique.
G. RIBAUD.....	T	Hautes températures.	FORTIER.....	T	Mécanique expérimentale des fluides.
CHAZY.....	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	DANJON.....	T	Astronomie.
CROZE.....	T	Physique théorique et physique céleste.	FROMAGEOT.....	T	Chimie Biologique.
DUPONT.....	T	Théories chimiques.	LAPORTE.....	T	Physique générale et Radio-activité.
VALIRON.....	T	Calcul différentiel et Calcul intégral.	JANET.....	T	Mathématiques générales.
BARRABÉ.....	T	Géologie structurale et géologie appliquée.	PETIT.....	T	Biologie maritime.
VAVON.....	T	Analyse et mesures chimiques.	QUENEY.....	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
G. DARMOIS.....	T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	GALLIEN.....	T	Biologie animale (P.C.B.).
Jacques BOUCART.	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	EICHORN.....	T	Biologie végétale (P.C.B.).
AUBEL.....	T	Chimie biologique.	DE CUGNAC.....	T	Biologie végétale (P.C.B.).
M ^{me} JOLIO-CURIE	T	Physique générale et Radioactivité.	LAVAL.....	T	Physique (P.C.B.).
PLANTEFOL.....	T	Botanique.	M ^{lle} CAUCHOIS.....	T	Chimie - Physique.
CABANNES.....	T	Recherches physiques.	THÉLLIER.....	T	Physique du Globe.
GRASSÉ.....	T	Evolution des êtres organisés.	AUDUBERT.....	T	Electrochimie.
PRÉVOST.....	T	Chimie organique.	L'HÉRITIER.....	T	Génétique.
BOULIGAND.....	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	GRIVET.....	T	Radio Electricité.
CHAUDRON.....	T	Chimie appliquée.	PONCIN.....	T	Mécanique des fluides.
WYART.....	T	Minéralogie.	THIRY.....	T	Mécanique appliquée.
TEISSIER.....	T	Zoologie.	DUBREIL.....	T	Mathématiques générales.
MANGENOT.....	T	Biologie végétale.	QUELET.....	T	Chimie (P.C.B.).
P. AUGER.....	T	Physique quantique et relativité.	CAGNIARD.....	T	Géophysique appliquée.
MONNIER.....	T	Physiologie générale.	CHAMPETIER.....	T	Chimie appliquée.
PIVETEAU.....	T	Géologie.	CUVILLIER.....	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
ROCARD.....	T	Physique.	JUNG.....	T	Pétrographie.
H. CARTAN.....	T	Mathématiques E. N. S.	TRILLAT.....	T	Physique (P.C.B.).
SCHAEFFER.....	T	Physiologie des fonctions.	WIEMANN.....	T	Chimie (P.C.B.).
LAFFITTE.....	T	Chimie générale.	LICHNEROWICZ.....	T	Mathématiques générales.
			JACQUINOT.....	T	Physique (P.C.B.).
			VASSY.....	T	Physique de l'atmosphère.
			DESTOUCHES.....	T	Théories physiques.
			M. PRUVOST.....	T	Géologie.
			AMIEL.....	T	Chimie (P.C.B.).
			HOCART.....	T	Minéralogie.
			MACHEBEUF.....	T	Microbiologie.
			J. P. MATHIEU.....	T	Physique (P.C.B.).
			COUTEAUX.....	T	Biologie animale (P.C.B.).
			MAY.....	T	Biologie animale (P.C.B.).

Secrétaire. CH. MONIER.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MON MAITRE

MONSIEUR J. VÈNE

Professeur à la Faculté des Sciences
de Rennes

Hommage de ma profonde gratitude.

SYNTHÈSES ET CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA RÉACTIVITÉ DU GROUPEMENT CARBONYLE DANS LA SÉRIE DES PHTALIDES ET DES ANHYDRIDES PHTALIQUES SUBSTITUÉS

INTRODUCTION

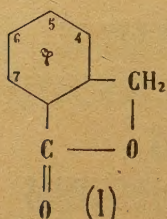
Le problème de la réactivité en série benzénique a été surtout étudié par les chimistes de l'école anglaise. De nombreux travaux publiés entre 1925 et 1940 par Ingold, Nathan, Watson, Hinshelwood, Robinson, Baker, Moelwyn-Hughes, etc..., ont servi de bases à une théorie générale concernant l'effet des substituants sur la réactivité du noyau benzénique et des chaînes latérales.

Outre les recherches entreprises sur les règles de substitution directe dans le noyau, les principales études ont porté sur la chloruration des éthers phénoliques (1), la benzylation des anilines (2), l'hydrolyse des esters benzoïques (3), l'hydrolyse des chlorures de benzyle substitués (4).

Bennet (5), Robinson (6), Shoppee (7), Ingold (8), Baker (9), Nathan et Watson (10), ont discuté l'ensemble des résultats acquis dans ce domaine.

Il nous a semblé intéressant d'apporter une contribution à ces recherches en étudiant systématiquement l'influence de la *nature* et de la *position* du substituant sur la réactivité du groupement carbonyle dans les phtalides et dans certains anhydrides phtaliques substitués.

Le phthalide peut théoriquement donner naissance à 4 isomères mono substitués dans le noyau benzénique (4, 5, 6 et 7).



Au début de ce travail les principaux dérivés en 6 étaient connus ; Teppema (11) avait étudié l'action de l'hydrate d'hydrazine sur cette série et Tasman (12) avait fait une étude cinétique de l'hydrolyse alcaline dans le cas où le substituant en 6 est NO_2 , NH_2 , NHCOCH_3 , Cl , Br , I . Un certain nombre de dérivés 5 avaient été préparés par Levy et Stephen (13). Quant aux dérivés 4 et 7 ils étaient

pratiquement inconnus, seul l'hydroxy-4 phthalide avait été isolé par Buelher (14) dans l'action du formol sur l'acide m-hydroxybenzoïque.

Or la synthèse et l'étude de ces dérivés 4 et 7 présentent à priori, un intérêt certain : les dérivés 7, dans lesquels le substituant est en ortho par rapport au carbonyle, sont susceptibles de donner lieu à des phénomènes de « chélation » et, si la nature du substituant s'y prête, à l'effet « mésomère » ; en 4, le substituant occupe la position méta par rapport à CO , on doit donc s'attendre à trouver, pour les dérivés correspondants, des propriétés analogues à celles de la position 6, en particulier l'absence d'effet « mésomère », et un ordre de grandeur comparable pour l'effet « inductif ».

Après plusieurs essais infructueux nous avons pu mettre au point une méthode de préparation de l'acétamino-4 et de l'acétamino-7 phthalide, qui nous ont servi de point de départ pour l'obtention des autres dérivés de ces deux séries.

La réactivité du groupement carbonyle de ces phthalides pouvait être étudiée principalement au moyen de l'action de l'hydrate d'hydrazine et par l'hydrolyse ; l'action de l'hydrate d'hydrazine est difficile à suivre quantitativement, de plus le mécanisme de la réaction est mal connu ; par contre, depuis les travaux d'Olson (15) et ceux plus récents de Long et Friedman (16) on connaît bien le mécanisme de l'hydrolyse alcaline des β et γ lactones.

En se basant sur le schéma d'hydrolyse proposé par ces auteurs (attaque nucléophile de l'ion OH^- sur le C du carbo-

nyle avec rupture du cycle entre ce C et l'O lactonique), on pouvait alors tenter d'interpréter les résultats de l'étude cinétique ; nous avons abordé ce problème en attribuant à chaque substituant un effet « inductif » et un effet « mésomère » conformes aux conceptions actuellement admises.

Il était alors indiqué de faire un rapprochement entre nos résultats et ceux obtenus dans l'hydrolyse alcaline des esters benzoïques substitués. On pouvait s'attendre à trouver globalement des propriétés analogues, mais l'étude des phtalides promettait d'apporter des renseignements complémentaires :

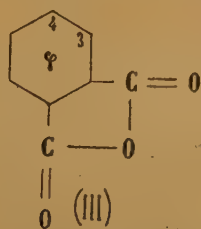
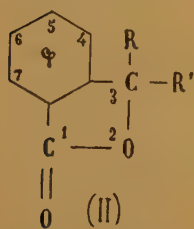
a) la présence du cycle lactonique est susceptible d'apporter une perturbation dans l'effet normal du substituant ;

b) Dans le cas des phtalides, il existe deux positions méta non identiques par rapport au carbonyle (4 et 6) alors que, dans les esters benzoïques substitués, on ne peut étudier qu'un seul dérivé méta ;

c) Si l'on compare les esters ortho substitués et les phtalides correspondants (position 7), il apparaît que, dans ce dernier cas, la fermeture du cycle lactonique éloigne l'oxygène du substituant en ortho. Il était intéressant de voir si l'effet ortho subissait une altération consécutive.

Enfin nous avons pu étendre l'hydrolyse des phtalides au cas des substituants NHCOCH_3 , CN et OC_2H_5 , lesquels n'avaient pas été examinés pour les esters benzoïques.

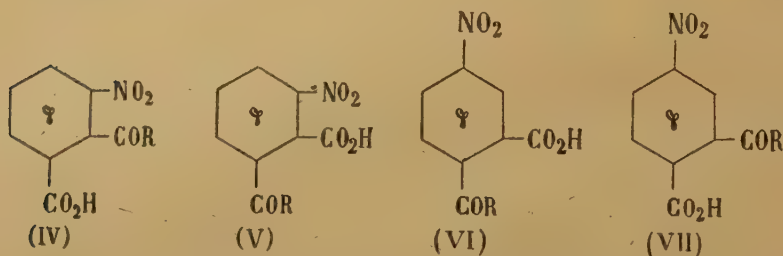
Au cours de notre étude sur les phtalides nous avons tenté de synthétiser des lactones du type (II) mono ou disubstitués en 3, monosubstitués en 4, 5, 6 ou 7. Ceci nous a amenés à étudier l'action des organométalliques sur les anhydrides nitro-3 et nitro-4 phtaliques facilement accessibles.



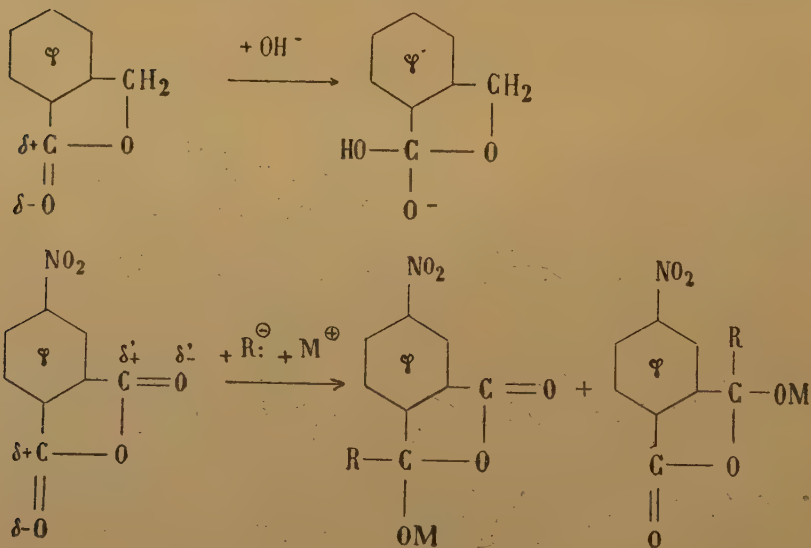
Des essais préliminaires faits avec les organomagnésiens ne nous ont pas permis d'isoler directement, dans cette action, des lactones disubstituées par suite, sans doute, de la complexité de la réaction en

présence du groupe NO_2 . Par contre, en étudiant l'action des *organocadmiens* sur les deux anhydrides nitrés, nous avons mis au point une méthode intéressante de préparation des acides *nitroacetyl* et *nitrobenzoylbenzoïques*.

L'anhydride nitro-3 et l'anhydride nitro-4 phtaliques peuvent théoriquement conduire à deux acides cétones isomères : (IV) et (V) pour l'anhydride nitro-3 phtalique, (VI) et (VII) pour l'anhydride nitro-4 phtalique.



Le pourcentage de ces isomères dépendra des vitesses avec



lesquelles se fixe l'ion carbéniate R^- : sur l'un et l'autre des carbones de la fonction anhydride.

Si nous mettons maintenant en parallèle les schémas représentant l'hydrolyse alcaline d'un phtalide et l'action d'un organo-métallique sur un anhydride phtalique, on constate que la réaction est essentiellement conditionnée dans les deux cas par l'attaque d'un « ion » négatif sur un C de carbonyle. Nous avons essayé de faire un rapprochement entre les résultats obtenus dans ces deux domaines.

La plupart des dérivés (IV) (V) (VI) et (VII) étaient inconnus ou de constitution incertaine ; nous nous sommes attachés à préciser leur structure d'une façon rigoureuse, ce qui nous a permis une comparaison assez approfondie entre les prévisions théoriques et les données de l'expérience.

Notre travail sera ainsi divisé en trois parties :

- 1° Préparation des phtalides monosubstitués dans le noyau ;
- 2° Préparation des phtalides disubstitués dans le cycle lactonique. Action des organométalliques sur les anhydrides nitro-3 et nitro-4 phtaliques ;
- 3° Etude cinétique de l'hydrolyse alcaline des phtalides substitués. Essai d'interprétation de l'ensemble des résultats obtenus.

Nous indiquerons dans un chapitre préliminaire les techniques que nous avons employées pour l'obtention des matières premières.

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie de la Faculté des Sciences de Rennes. Je suis heureux d'en faire hommage à mon maître, M. le Professeur Vène qui a dirigé mes recherches avec tant de bienveillance. Que M. le Professeur Salmon-Legagneur, dont les encouragements et les conseils éclairés m'ont été d'un grand secours, veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude. Je tiens à remercier également mes amis, MM. Le Moal et Peltier, pour les suggestions qu'ils m'ont apportées au cours de ce travail.

Bibliographie

- (1) a) BRADFIELD et JONES. — *J. Chem. Soc.* (1928), 1006, 3073 ; b) BRADFIELD, JONES et SPENCER. — *Ibid* (1931), 2907 ; JONES. — *Ibid* (1942), 418.
 - (2) WILLIAMS et HINSHELWOOD. — *J. Chem. Soc.* (1934) 1079.
 - (3) a) KINDLER. — *Ann.* **450**, 1 (1926) ; **452**, 90 (1927) ; **464**, 278 (1928) ; b) INGOLD et NATHAN. — *J. Chem. Soc.* (1936), 222 ; c) EVANS, GORDON, WATSON. — *Ibid.* (1937), 1430.
 - (4) OLIVIER. — *Rec. Trav. Chim.* (1922), **41**, 301, 646 ; (1923), **42**, 516, 775.
 - (5) a) BENNET. — *J. Chem. Soc.* (1933), 1112 ; b) BADDELEY, BENNET, GLASSTONE et JONES. — *Ibid* (1935), 1827.
 - (6) ROBINSON. — *J. Chem. Soc.* (1933), 1114.
 - (7) SHOPPEE. — *J. Chem. Soc.* (1933), 1117.
 - (8) INGOLD. — *J. Chem. Soc.* (1933), 1120.
 - (9) a) BAKER. — *J. Chem. Soc.* (1933), 1128 ; b) BAKER et NATHAN. — *Ibid.* (1935), 1845.
 - (10) NATHAN et WASTON. — *Journ. Chem. Soc.* (1933), 1248.
 - (11) TEPPEMA. — *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **42**, 30 (1923).
 - (12) TAŠMAN. — *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **46**, 653 (1927).
 - (13) LEVY et STEPHEN. — *J. Chem. Soc.* (1931), 867.
 - (14) *Am. Chem. Soc.*, **66**, 417 (1944).
 - (15) *Am. Chem. Soc.*, **60**, 2687 (1938) ; **63**, 2459 (1941).
 - (16) *Am. Chem. Soc.*, **72**, 3692 (1950).
-

MATIÈRES PREMIÈRES

Acide nitro-3 phtalique. — Nous avons préparé l'acide nitro-3 phtalique en nitrant directement l'anhydride phtalique technique. La technique signalée dans Synthèses Organiques (1) nécessite l'emploi de quantités considérables d'acide nitrique concentré. Plusieurs essais nous ont montré que cette addition d'acide concentré n'augmente pratiquement pas le rendement de la réaction. Cette remarque, qui concorde avec celle de Graef (2), nous a conduit à mettre au point une méthode de préparation rapide et facilement réalisable sur un plan semi industriel.

La nitration s'effectue dans un Grignard de 25 litres en fonte émaillée, muni d'un agitateur à palettes et entouré d'une chemise dans laquelle on peut faire passer successivement la vapeur d'eau ou la saumure. Le couvercle du Grignard a 2 tubulures ; par l'une d'elles passe un tube à dégagement de 1 cm. 5 de diamètre et de 2 m. 50 de haut, l'autre est traversée par le tube d'une ampoule à brome. On met 5 kgs d'anhydride phtalique technique dans le Grignard, puis on verse sur l'anhydride 6 litres d'acide sulfurique à 65-66° Bé. On chauffe à la vapeur en agitant pendant une demi-heure. La température atteint alors 80° et tout l'anhydride est dissous. On coupe la vapeur et on laisse tomber goutte à goutte dans le mélange 2 litres 400 d'acide nitrique fumant. Pendant la première heure on ajoute ainsi 1 litre d'acide et la température monte progressivement à 96-98°. On maintient ensuite la température entre 96 et 98° en réglant minutieusement l'addition d'acide pour

éviter² la formation de vapeurs nitreuses (il faut environ 8 minutes pour ajouter 100 cc.). Lorsque l'addition est terminée on abandonne le mélange pendant 20 minutes à la température ambiante puis on fait passer la vapeur pendant 1 heure de façon à maintenir la température entre 100 et 105°. On laisse refroidir pendant 3 heures, filtre et essore sur buchner garni de nylon. Une première recristallisation faite dans 3 litres 500 d'eau donne un produit fondant à 212-217°. Une deuxième recristallisation donne 2 kgs 390 d'acide nitro-3 phtalique fondant à 218-220° (tube scellé).

Cet acide a été transformé en anhydride par ébullition avec l'anhydride acétique.

Anhydride acétamino-3 phtalique. — La méthode la plus pratique pour obtenir cet anhydride consiste à réduire l'anhydride nitro-3 phtalique par le chlorure stanneux en milieu chlorhydrique et à faire réagir ensuite l'anhydride acétique sur le chlorhydrate de l'acide formé. Nous avons adopté essentiellement la méthode de Wang (3). Nous signalons toutefois plusieurs détails importants pour obtenir de bons rendements : 1° La réduction doit se faire dans un acide titrant au moins 21° Bé ; 2° Cet acide doit être exempt de fer : la présence de fer dans l'acide semble en effet favoriser la formation d'une substance jaunâtre amorphe insoluble dans l'eau pouvant abaisser considérablement le rendement ; 3° La température au cours de l'addition de l'anhydride nitro-3 phtalique doit être maintenue entre 6 et 9° ; 4° La recristallisation du chlorhydrate peut se faire directement dans l'acide chlorhydrique concentré mais il faut réduire au minimum le temps de dissolution pour éviter la transformation en acide aminobenzoïque ; 5° L'action de l'anhydride acétique doit se faire sur un chlorhydrate rigoureusement sec et il est indispensable de dessécher celui-ci pendant plusieurs semaines dans une cloche à vide contenant de la soude et de l'acide sulfurique.

On obtient de cette façon des rendements oscillants entre 70 et 75 %, en anhydride fondant à 182-183°.

Nitro-3 phtalimide (4). — Un ballon de 500 cc. est surmonté

d'un réfrigérant à air traversé lui-même par un agitateur. On met dans le ballon un mélange de 30 g. d'anhydride nitro-3 phtalique et de 34 g. d'ammoniaque à 22° Bé. On chauffe au bain d'air à 235-250°. L'excès d'eau s'évapore et au bout de trois quarts d'heure le mélange se prend en masse. Le sel d'ammonium ne tarde pas à se décomposer, on met alors l'agitateur en marche de façon à répartir uniformément la chaleur. Au bout d'une heure et demie de chauffage la masse est devenue entièrement liquide. On coule dans un mortier, refroidit et pulvérise le mélange brunâtre obtenu. Le produit recristallisé dans l'alcool pèse 25 g. et fond à 217° (Bogert 215-216°). Le rendement est de l'ordre de 75 %.

Amino-3 phtalimide. — L' amino-3 phtalimide a été préparée par une méthode analogue à celle signalée par Levy et Stephen (5) pour la préparation de l' amino-4 phtalimide. On part de 100 g. de nitro-3 phtalimide et l'on réduit dans un mélange de 2.200 cc. de ClH à 21° Bé, de 450 g. de chlorure stanneux et de 300 cc. d'eau. Rdt. 72-73 g. (90-91 %). L' amino-3 phtalimide cristallise en aiguilles jaunes, ses solutions montrent une fluorescence très nette. Elle fond à 260-262°. Bogert et Jouard (6) qui l'avaient également obtenue en réduisant la nitro-phtalimide par le sulfhydrate d'ammonium et le mélange zinc-acide chlorhydrique indiquent 266-267°.

Acide et anhydride nitro-4 phtaliques (7). — L'acide a été obtenu en saponifiant le nitrophtalimide (8) correspondant. Cette technique est beaucoup plus rapide et donne un acide plus pur que celle consistant à récupérer l'isomère nitré en 4 dans les eaux mères de nitration de l'anhydride phtalique. L'acide est ensuite mis à bouillir pendant un quart d'heure avec 50 cc. d'anhydride acétique ; on évapore l'excès d'anhydride et on verse le résidu dans un bécher. L'anhydride qui ne tarde pas à cristalliser est ensuite séché sous vide (F. 117°).

Phtalide. — Nous avons préparé le phtalide à partir de phtalimide suivant la méthode signalée dans « Synthèses Organiques » mais la purification par cristallisation dans

l'eau qui demande l'emploi de quantités considérables d'eau, a été remplacée par une rectification sous vide, beaucoup plus rapide.

Acide aldéhyde ortho phtalique. — Cet acide peut être obtenu par oxydation du naphthalène par le permanganate ou par hydrolyse du bromo-3 phtalide. La première méthode est longue et ne se prête qu'à la préparation de petites quantités de phtalide. Nous avons adopté finalement la deuxième méthode, plus délicate, mais beaucoup plus rapide et plus économique si l'on veut préparer de grandes quantités de phtalide (9).

Bibliographie

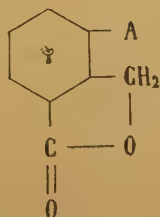
- (1) *Synthèses Organiques*. — Vol. I (1935), p. 69.
 - (2) *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **57**, 307-319 (1948).
 - (3) WANG, ISENSEE, GRIFFITH et CRISTENSEN. — *Am. Chem. Soc.*, **69**, 1909, (1947).
 - (4) BOGERT et BOROSCHEK. — *Am. Chem. Soc.*, **23**, 747 (1901).
 - (5) LEVY et STEPHEN. — *J. Chem. Soc.* (1931), 80.
 - (6) BOGERT et JOUARD. — *Am. Chem. Soc.*, **31**, 488 (1909).
 - (7) *Synthèses Organiques*, Vol. II, Masson (1949), p. 81.
 - (8) *Ibid.*, p. 429.
 - (9) a) RACINE. — *Ann.* **239**, 79 (1887) ; b) *Organic Syntheses*, vol. 23, (1943), p. 74.
-

PREMIERE PARTIE

PRÉPARATION DES PHTALIDES SUBSTITUÉS DANS LE NOYAU

CHAPITRE PREMIER

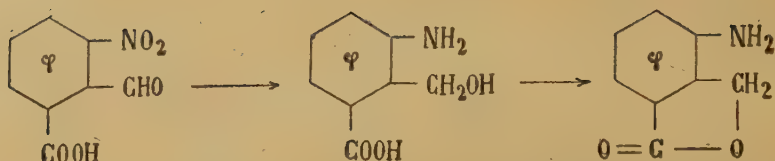
PHTALIDES SUBSTITUÉS EN 4



Généralités et essais de synthèse directe. — La substitution directe du phtalide par le groupe NO_2 en 4 est théoriquement possible (position méta par rapport à CO). Dans les produits de nitration nous avons pu isoler effectivement, à côté de l'isomère 6 prédominant, un deuxième isomère nitré. La structure de ce dernier a été déterminée en le transformant en amino-4 phtalide préparé par une autre méthode. Mais le rendement en produit pur pour le nitro-4 phtalide est de l'ordre de 1 % et il était impossible d'envisager une méthode générale de préparation des dérivés substitués en 4 en partant de ce dérivé nitré.

Plusieurs méthodes se présentaient à l'esprit pour obtenir ces dérivés 4. Nous nous sommes adressés tout d'abord à des synthèses susceptibles de donner directement l'isomère cherché.

À cet effet nous avons essayé de réduire l'acide nitro-3 formyl-2 benzoïque :



Cet acide (1) se forme, à côté de beaucoup d'isomère nitré en 5, dans la nitration de l'acide aldéhyde ortho phtalique. Mais il est difficile de l'isoler à l'état pur. Un essai de réduction de cet acide nitré nous a permis d'isoler un corps fondant vers 155° et présentant les caractères d'un amino phtalide, mais les faibles rendements obtenus ne nous ont pas permis de continuer son étude.

Une autre synthèse directe consistait à bromer l'acide nitro-3 méthyl-2 benzoïque et à soumettre le dérivé bromé obtenu à une hydrolyse. Van Sherpenzeel (2), puis Giacalone (3), ont signalé la présence de cet acide dans les produits de nitration de l'acide ortho-toluique. Mais cet acide ne se produit qu'en petites quantités dans la nitration et sa purification est extrêmement délicate par l'un ou l'autre des procédés indiqués par ces auteurs. En nitrant 10 g. d'acide ortho-toluique nous avons pu isoler à peine 1 g. du dérivé nitré en 3.

De plus, parallèlement à ces recherches, nous essayions de bromer l'acide nitro-6 méthyl-2 benzoïque (cf. chap. IV) et nous ne réussissions pas à isoler un produit défini. Cette constatation laissait prévoir des difficultés analogues pour le dérivé nitré en 3.

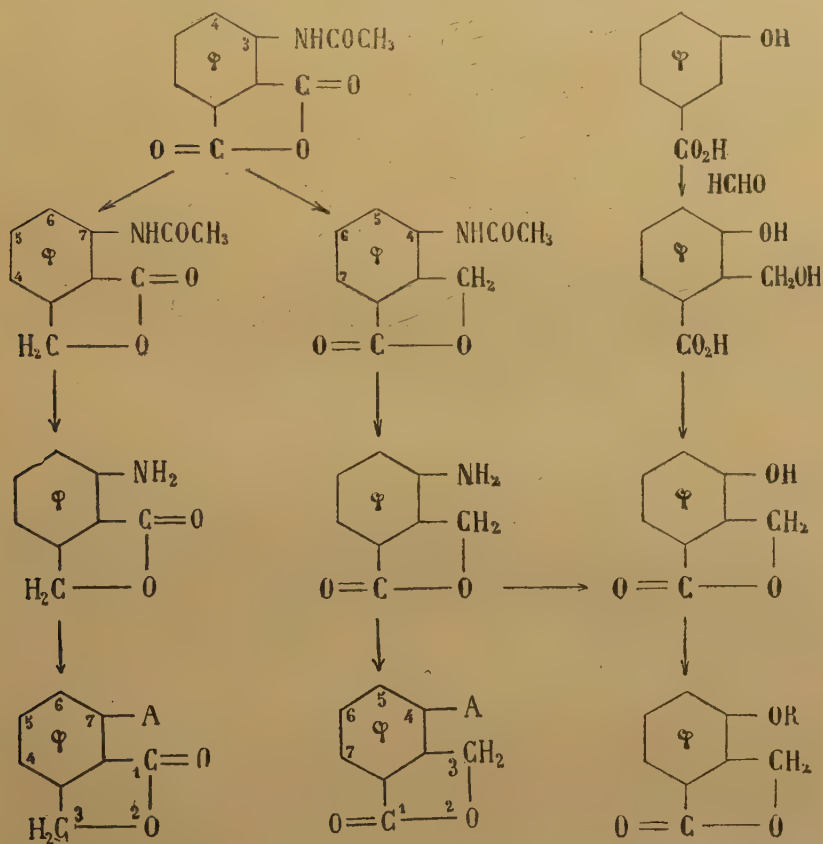
Enfin nous avons envisagé d'atteindre directement le nitro-4 phtalide en réduisant des acides amides ou des acides esters dérivés de l'acide nitro-3 phtalique. Aucun des essais faits en ce sens ne nous a conduit au phtalide nitré.

Devant l'insuccès des procédés susceptibles de donner directement l'isomère 4, nous nous sommes adressés à des méthodes susceptibles de fournir simultanément les 2 isomères 4 et 7.

Dans ce but nous avons tout d'abord essayé de réduire l'amino-3 phtalimide par l'hydrogène naissant en milieu

alcalin. Cette réduction permet d'isoler 2 composés ayant bien le caractère des phthalides. Mais les rendements n'excèdent pas 8 à 9 % pour l'isomère 7 et 1 % pour l'isomère 4. De plus les amino-phthalides obtenus dans ces conditions sont extrêmement difficiles à séparer et l'acétamino-7 phthalide reste impur.

Au contraire la réduction de l'anhydride acétamino-3



phthalique en milieu acide donne, avec des rendements acceptables, un mélange d'acétamino-4 et d'acétamino-7 phthalides.

Ces deux acétaminophtalides conduisent, par désacétylation, aux aminophtalides correspondants. La structure de ces deux isomères a été établie en transformant le dérivé 4 en hydroxy-4, méthoxy-4 et éthoxy-4 phtalide. Ces trois derniers corps ont pu être identifiés avec les dérivés correspondants obtenus par Buehler (4) et ses collaborateurs dans l'action du formol sur l'acide m-hydroxybenzoïque.

A partir de l'amino-7 phtalide nous avons pu également synthétiser l'acide alcool correspondant à l'hydroxy-7 phtalide mais celui-ci a des propriétés nettement différentes de son isomère en 4. Cette constatation ne laisse donc aucun doute sur l'identité des corps obtenus. L'ensemble des transformations effectuées est schématisé dans le tableau de la page 19 (A = NO₂, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OC₂H₅, NHCOC₆H₅).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Nitro-4 phtalide.— C₈H₅O₄N — On dissout 60 g. de phtalide dans 75 cc. de SO₄H₂ à 65-66° Bé. On verse cette solution goutte à goutte, en maintenant la température au-dessous de 10°, dans une solution de 56 g. de NO₃K dans 120 cc. de SO₄H₂. On abandonne à la température ambiante pendant 13 heures. On verse dans 2 litres d'eau, filtre, essore, lave et sèche. On recristallise le produit brut dans 100 cc. d'acide acétique. Les cristaux obtenus dans cette première cristallisation sont formés essentiellement de nitro-6 phtalide (60 g.). On évapore sous vide les eaux mères acétiques. Le résidu prend en masse, on le reprend par le dioxanne chaud et abandonne à la cristallisation pendant deux jours. Les cristaux obtenus pèsent 6,9 g. et fondent à 105-110°. On les dissout à chaud dans 20 cc. de dioxanne et 12 cc. d'eau, on abandonne à la température ambiante et fractionne au bout d'une heure. On obtient alors un précipité très finement cristallisé pesant 1,7 g. et fondant entre 110 et 120°. Une troisième cristallisation faite dans 8 cc. de dioxanne et 10 cc. d'eau donne 0.95 g.

d'aiguilles fondant vers 130°. Ces 0,95 g. sont enfin recristallisés dans 5 cc. d'eau + 3 cc. de dioxanne et donnent 0,6 g. de nitro-4 phtalide fondant à 136°. De nouvelles cristallisations n'élèvent pas sensiblement le point de fusion. Borsche avait également obtenu ce phtalide comme produit accessoire dans la nitration du phtalide. Il donne F. 136° (5).

Identification du nitro-4 phtalide. — Transformation en amino-4 phtalide. — La formule attribuée au nitro-4 phtalide pouvait être prévue d'après les règles de substitutions dans le noyau benzénique (il existe deux positions méta par rapport au carbonyle : les positions 4 et 6). Il restait toutefois une grande incertitude sur l'identité de l'isomère 4. Nous avons pu lever cette incertitude en transformant le nitro-4 phtalide en amino-4 phtalide dont nous avons pu par ailleurs établir la formule.

On ajoute peu à peu 0,36 g. de nitro-4 phtalide dans une solution refroidie contenant 2 g. de chlorure stanneux dissous dans 6 cc. d'acide chlorydrique concentré. Le précipité cristallin qui se forme est filtré, séché et décomposé par de la soude diluée. L'amino-4 phtalide précipite. On le recristallise d'un mélange hydroalcoolique. Il fond à 154-155° et ne donne pas d'abaissement sensible de point de fusion lorsqu'il est mélangé avec l'amino-4 phtalide obtenu dans la réduction de l'anhydride acétamino-3 phtalique.

Réduction de l'amino-3 phtalimide. — Formation d'amino-4 et d'amino-7 phtalidé. — On met 148 g. de poudre de zinc dans un ballon muni d'un agitateur mécanique. On verse successivement dans ce ballon en agitant : 25 cc. d'une solution contenant 0,2 g. de SO_4Cu et 155 cc. d'une solution contenant 45 g. de soude. On ajoute à ce mélange refroidi 74 g. d'amino-3 phtalimide finement pulvérisé (temps d'addition trois quarts d'heure). Lorsque l'addition est terminée on ajoute 220 cc. d'eau et on maintient le mélange sous bonne agitation entre 65 et 80° pendant 17 h. Au début la solution est légèrement teintée en rose et la mousse a une couleur verdâtre. A la fin de la réduction la solution est fortement

colorée en rouge. On filtre et additionne le filtrat de 120 cc. d'acide chlorydrique. Il se forme un précipité dont une partie seulement est soluble dans un excès d'acide à froid. L'autre partie, rouge foncé, ne se dissout qu'à chaud. On fait bouillir avec ClH pendant quelques minutes pour lactoniser les acides alcools formés. On neutralise ensuite par CO_3Na_2 . Il précipite une huile rougeâtre qui laisse déposer des cristaux au bout de quelques jours. Ces cristaux sont dissous dans le benzène bouillant et on extrait l'huile en trois fois avec 600 cc. de benzène bouillant. La partie qui donne sa couleur à l'huile est insoluble dans le benzène. Les solutions benzéniques sont réunies et abandonnées à la cristallisation pendant la nuit ; il précipite ainsi 3,5 g. de cristaux légèrement jaunâtres (portion A).

Cette portion A (F. 140-145°), constituée essentiellement d'amino-4 phtalide est soumise à trois cristallisations fractionnées successives dans le benzène. Les cristaux obtenus après la troisième recristallisation (0,6 g.) fondent à 156-157° et sont identiques à l'amino-4 phtalide obtenu plus loin. Une analyse effectuée sur cet échantillon a donné : trouvé % : C, 63,85 ; 64,20 H, 4,81 ; 4,91. calculé pour l'amino phtalide : C, 64,42 ; H, 4,73.

La solution benzénique est alors évaporée à sec. Le résidu cristallin est coloré en jaune et pèse 7,9 g. Il fond entre 100 et 110° (portion B).

B est dissous dans 300 cc. d'une solution hydroalcoolique au 1/5 et décoloré sur acticarbone. Après filtration et refroidissement on isole 4,8 g. de cristaux fondant entre 112 et 115°.

Deux nouvelles cristallisations fractionnées dans un mélange hydroalcoolique font monter le point de fusion à 123-124°. On récupère ainsi 3,25 g. d'un produit constitué essentiellement d'amino-7 phtalide. Ce produit ne donne pas d'abaissement sensible de point de fusion lorsqu'il est mélangé à un échantillon d'amino-7 phtalide pur. Toutefois il reste impur ainsi que le montre l'analyse.

Analyse sur le produit F. 123-124°, trouvé % : C, 64,98 ; H, 5,05 ; N, 8,4 — calculé pour l'amino-7 phtalide pur % : C, 64,42 ; H, 4,73 ; N, 9,39.

Les deux aminophthalides obtenus dans cette réaction peuvent être purifiés par transformation en dérivés acétaminés.

Acétamino-4 phtalide à partir de l'amino-4 phtalide. — 0,4 g. d'amino-4 phtalide est chauffé pendant quelques minutes avec 5 cc. d'anhydride acétique. Par refroidissement le dérivé acétaminé cristallise en aiguilles incolores (F. 185-186°).

Il est indispensable, lors de cette préparation, d'isoler directement l'acétamino-4 phtalide au sein de l'anhydride acétique par suite de la solubilité de ce corps dans l'eau.

Acétamino-7 phtalide à partir de l'amino-7 phtalide. — 0,3 g. d'amino-7 phtalide est dissous à chaud dans 2 cc. d'anhydride acétique. On ajoute 1 goutte de SO_4H_2 à la solution et verse dans l'eau. L'acétamino-7 phtalide précipite immédiatement en aiguilles feutrées (F. 137°).

Ces deux derniers composés sont identiques à ceux obtenus dans la réduction de l'anhydride acétamino-3 phtalique.

L'amino-4 et l'amino-7 phtalides peuvent être régénérés à l'état pur à partir de leurs dérivés acétaminés, mais les mauvais rendements obtenus et la difficulté de séparation des deux isomères aminés ne permettent pas d'envisager cette réduction comme un mode rentable de préparation.

Réduction de l'anhydride acétamino-3 phtalique. — La réduction de l'anhydride acétamino-3 phtalique, par l'hydrogène naissant acide, contrairement à la réduction de l'amino-3 phtalimide, nous a donné dès le début des résultats encourageants. Lors des premières opérations, effectuées dans le mélange acide acétique + acide chlorhydrique, nous n'avions pu isoler que l'acétamino-7 phtalide. Nous n'avions pu caractériser l'acétamino-4 phtalide, beaucoup plus soluble dans l'eau. En reprenant la réduction en présence d'anhydride acétique nous pûmes augmenter le rendement en acétamino-7 phtalide et de plus isoler dans les eaux mères l'acétamino-4 phtalide en quantité supérieure à celle de son isomère. Toutefois la séparation des deux isomères restait pénible et les rendements globaux en produits purs n'atteignaient pas 30 % alors que le rendement en produits bruts était de l'ordre de

60 à 70 %, les pertes les plus considérables portent surtout sur la fraction brute de l'isomère-4. Mais nous avons remarqué que l'acétamino-4 phtalide était moins soluble dans les solvants neutres (en particulier benzène et toluène) que son isomère, alors que c'était l'inverse pour les solvants polaires. De fait, l'extraction d'un mélange des deux isomères par le toluène bouillant permet d'isoler à l'état presque pur l'acétamino-4 phtalide insoluble dans ce solvant.

Mode opératoire pour la préparation de l'acétamino-4 phtalide. — La réduction se fait dans un ballon Pyrex de 1 litre, à 3 tubulures, muni d'un agitateur mécanique et entouré de glace au début de l'opération. On met dans le ballon 80 cc. d'anhydride acétique, 90 cc. d'acide acétique et on y laisse tomber goutte à goutte, en agitant et refroidissant énergiquement, 180 cc. d'acide chlorhydrique fumant. On verse alors par la tubulure latérale 60 g. d'anhydride acétamino-3 phtalique très finement pulvérisé, puis on ajoute, peu à peu, sous bonne agitation 120 g. de poudre de zinc en maintenant la température en dessous de 10° (l'addition demande environ 2 h.). Lorsque l'addition du zinc est terminée on porte le ballon au bain-marie et on élève progressivement la température à 75-80° (une élévation trop brusque de la température provoquerait l'emballement de la réaction, avec apparition de produits résineux). On maintient la température à 75-80° pendant 3 à 4 h. en agitant constamment. A ce moment le zinc a pratiquement disparu et le mélange se présente sous l'aspect d'un liquide translucide extrêmement visqueux. On dilue alors avec un égal volume d'eau et filtre immédiatement sur nylon. On refroidit le mélange à 0°. Au bout d'une heure environ il se forme un précipité cristallisé en fines aiguilles légèrement verdâtres. On filtre cette portion constituée essentiellement par l'acétamino-7 phtalide ; elle sera étudiée au chapitre IV. (Portion A) F. 125-130° poids 16 g. sec.

Ce fractionnement doit s'opérer dès que l'on voit apparaître au sein du liquide un précipité nettement plus jaunâtre que

les premiers cristaux si l'on veut éviter de souiller la fraction A d'acétamino-4 phtalide.

Le filtrat est encore abandonné une heure à la cristallisation et on isole un nouveau jet coloré en jaune 10 g. (F. 145-155°) (Portion B).

On étend à nouveau le filtrat de son volume d'eau et on abandonne une nuit à la température de 0°. Il se dépose alors un précipité cristallin légèrement jaunâtre. Après filtration, lavage et dessiccation ce précipité pèse 18 g. et fond entre 160 et 175°. (Portion C).

(B) est extrait au toluène bouillant. Le résidu recristallisé deux fois dans l'alcool, donne environ 5 g. d'acétamino-4 phtalide.

(C) est fait bouillir avec 120 g. de toluène bouillant. On filtre; le résidu fond à 180-182°. Une cristallisation dans l'alcool donne 13 g. d'acétamino-4 phtalide fondant à 185-186°. Rendement global en acétamino-4 phtalide 18 g. (32 %).

Analyse. — Trouvé % : C, 62,98 ; 63,28 ; H, 4,78 ; 4,97. Calculé pour $C_{10}H_9O_3N$: C, 62,82 ; H, 4,75.

Hydrazide - Acétamino-3-hydroxyméthyl-2-benzhydrazide ($C_{10}H_{13}O_3N_3$). — On dissout 1 g. d'acétamino-4 phtalide dans 15 cc. d'alcool et on ajoute au mélange 1 cc. d'hydrate d'hydrazine à 85 %. Après ébullition de trois quarts d'heure, on abandonne la solution à la température du laboratoire; les cristaux d'hydrazide qui apparaissent au bout de plusieurs jours sont recristallisés 2 fois dans l'alcool, ils fondent alors à 152°, l'hydrazide se décompose à température plus élevée.

Analyse. — Trouvé % : N, 19,22, 19,13. Calculé % : N, 18,83.

Amino-4 phtalide ($C_8H_7O_2N$). — 16 g. d'acétamino-4 phtalide sont dissous à chaud dans 150 cc. d'alcool contenant 14 g. de potasse. On chauffe à reflux pendant 1 heure. On chasse ensuite la majeure partie de l'alcool et reprend le résidu avec 140 cc. de ClH au 1/3. On fait bouillir quelques minutes pour

lactoniser l'acide alcool formé et précipite par CO_3Na_2 en poudre. Le précipité séché pèse 11.5 g. On le recristallise dans 150 cc. d'alcool à 50 %. Les cristaux obtenus dans ces conditions sont quelquefois légèrement colorés. Une simple décoloration sur acticarbonne donne de fines aiguilles fondant à 158° (tube de Thiele).

Analyse. — Trouvé % : C, 64,20, 64,15 ; H, 4,81, 4,71 ; N, 9,21. Calculé % : C, 64,42 ; H, 4,73 ; N, 9,39.

L'amino-4 phtalide est soluble dans l'alcool, peu soluble dans le benzène et le toluène. Ses solutions alcooliques présentent une fluorescence bleue.

Chlorhydrate. — $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{NCl}$ — 0,5 g. d'amino-4 phtalide sont dissous dans 10 cc. de ClH au $1/2$ à chaud. Par refroidissement le chlorhydrate précipite en belles aiguilles, F. 240° (déc.).

Analyse. — Trouvé % : Cl, 19,1. Calculé % : Cl, 19,2.

Hydrazide. — *Amino-3-hydroxyméthyl-2-benzhydrazide* ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3$). — On chauffe à reflux, pendant 6 heures, 1 g. d'amino-4 phtalide, 20 cc. d'alcool et 2 cc. d'hydrate d'hydrazine à 85 %. On abandonne à la température du laboratoire ; au bout de 24 heures il se forme au sein du liquide de beaux cristaux prismatiques fondant à 130° ; le liquide obtenu perd de l'hydrazine à 160° . Par évaporation des eaux mères on récupère un peu de lactone non transformée.

Analyse. — Trouvé % : C, 53,72 ; H, 6,21 ; N, 23,42. — Calculé % : C, 53,03 ; H, 6,12 ; N, 23,19.

Acide alcool. — Si on dissout l'amino-4 phtalide dans la soude à chaud et qu'on neutralise la solution très exactement, celle-ci laisse déposer à la longue des cristaux fondant à $154\text{-}155^\circ$. P. F. du mélange avec un échantillon d'amino-4 phtalide : $155\text{-}156^\circ$. C'est le phtalide de départ. Malgré différents essais nous n'avons pu isoler l'acide amino-3-hydroxyméthyl-2-benzoïque.

Hydroxy-4 phtalide ($C_8H_6O_3$). — On dissout 4 g. d' amino-4 phtalide dans 160 cc. d'acide chlorhydrique au 1/2. On diazote à la manière habituelle en versant dans le mélange 2,4 g. de nitrite de sodium. On verse alors la solution du sel de diazonium goutte à goutte dans l'acide sulfurique chaud à 50 %.

L'hydroxy-4 phtalide précipite immédiatement sous forme de fines aiguilles presque pures 3,8 g. (F. 250°). Après recristallisation dans 100 cc. de méthanol à 50 % on obtient 2,8 g. d'hydroxy-4 phtalide (Rt : 70 %). F. 255-256°.

Préparation de l'hydroxy-4 phtalide par action du formol sur l'acide m-hydroxybenzoïque — Etablissement de la formule de l' amino-4 phtalide. — Nous avons pu d'autre part préparer l'hydroxy-4 phtalide par la méthode de Buehler (4). On dissout dans un ballon de 2 litres, à 3 tubulures, muni d'un agitateur mécanique, 25 g. d'acide m-hydroxybenzoïque dans 500 cc. de méthanol à 40 %, 500 cc. de ClH concentré et 25 cc. de SO_4H_2 à 66° Bé. La solution est portée à 30-40° et on y fait barboter, sous bonne agitation, un courant de ClH sec arrivant au fond du ballon par un tube traversant une tubulure latérale. Au bout de 2 heures d'agitation on laisse le mélange à 0° pendant une nuit, filtre le précipité et le recristallise deux fois dans l'eau. On obtient l'hydroxy-4 phtalide sous forme de cristaux blancs. F, 255-256° (4 g.).

Les hydroxyphtalides obtenus dans les deux dernières préparations sont *identiques* (P. F. mél. 255-256°). Nous avons pu d'autre part (chapitre IV) obtenir à partir de l' amino-7 phtalide, un dérivé hydroxy qui diffère nettement de l'hydroxy-4 phtalide. Il ne reste donc aucun doute sur la formule des dérivés obtenus à partir de l'aminophtalide fondant à 158° : cette série est bien celle des phtalides substitués en 4.

Nous avons pu vérifier, en outre, que les dérivés méthoxy et éthoxy préparés d'une part à partir de notre hydroxyphtalide, d'autre part à partir de l'hydroxyphtalide de Buehler sont identiques,

Methoxy-4 phtalide ($C_9H_8O_3$). — On dissout 1,3 g. d'hydroxy-4 phtalide obtenu par décomposition du sel de diazonium de l'amino-4 phtalide dans 20 cc. de soude à 10 %. La solution prend une légère teinte jaune. On ajoute au mélange 4 cc. de sulfate de méthyle et porte à l'ébullition en agitant pendant trois quarts d'heure. Il se forme au fond du ballon un précipité en paillettes nacrées. Ce précipité recristallisé dans 25 cc. de méthanol à 75 % donne 0,9 g. de méthoxy-4 phtalide fondant à 129°.

Dans les eaux mères il reste un produit amorphe (F. 200-220°) constitué essentiellement du dérivé hydroxy non transformé. On peut également préparer le méthoxy-4 phtalide, à froid, en agitant l'hydroxy-4 phtalide avec le sulfate de méthyle en solution basique pendant 3 heures.

Nous avons pu obtenir le même hydroxy-4 phtalide en méthylant l'hydroxy-4 phtalide préparé par la méthode de Buehler. Les deux dérivés sont identiques (P. F. mél. 129°).

Ethoxy-4 phtalide ($C_{10}H_{10}O_3$). — On prépare d'une façon analogue l'éthoxy-4 phtalide en portant à reflux, pendant 1 h. 30, 1 g. d'hydroxy-4 phtalide, 5 cc. de sulfate d'éthyle et 30 cc. de soude au 1/10. Les aiguilles d'éthoxy-4 phtalide apparaissent au sein de la solution après un quart d'heure de chauffage. Par refroidissement il se produit un abondant précipité feutré (F. 168-170°). Après deux recristallisations dans un mélange hydroalcoolique on obtient 1 g. d'éthoxy-4 phtalide (F. 170°).

Ce produit est identifié à celui obtenu dans une préparation parallèle faite en partant de l'hydroxyphtalide de Buehler. Il est très peu soluble dans l'alcool à 20 % :

	M
hydrolyse nous avons dû opérer à une concentration de —.	
	1000

Il est assez soluble dans l'acétone, le chloroforme, le benzène, l'éther acétique, mais peu soluble dans l'éther.

Action du chlorure de benzoyle sur l'amino-4 phtalide. — Si l'on porte à l'ébullition pendant 1 h. 30 un mélange de

1 g. d'amino-4 phtalide, 3 cc. de chlorure de benzoyle et 8 cc. de pyridine, et qu'on verse dans 60 cc. de ClH dilué, on obtient un précipité cristallin qui malgré plusieurs recristallisations ne peut être purifié (P.F. 165-180°). Son analyse % : N. 4,87 ; 5,04 montre qu'on a affaire à un mélange de dérivé mono et dibenzoylé. Calculé % : N, pour le dérivé monobenzoylé 5,8 ; pour le dérivé dibenzoylé 3,9. Nous avons pu toutefois préparer à l'état pur les deux dérivés correspondants.

Benzamino-4 phtalide ($C_{15}H_{11}O_3N$). — On met 1 g. d'amine en suspension dans 10 cc. de CO_3Na_2 contenant 1 cc. de chlorure de benzoyle. On agite énergiquement pendant 10 minutes. Après décantation du précipité pâteux qui s'est formé, on extrait à l'éther et recristallise le résidu de benzaminophtalide dans l'alcool. Le benzaminophtalide fond à 215°. Il est soluble dans l'alcool et l'eau à chaud et peu soluble dans l'éther et le benzène.

Analyse. — Trouvé % : C, 70,70, 70,92 ; H, 4,31, 4,52. Calculé % : C, 71,14 ; H, 4,38.

Dibenzamino-4 phtalide ($C_{22}H_{15}O_4N$). — On porte au reflux pendant 5 heures un mélange contenant 1 g. d'amino-4 phtalide, 2 cc. de chlorure de benzoyle et 8 cc. de pyridine. On verse dans ClH dilué et recristallise dans l'alcool chaud dilué. Le dérivé dibenzaminé cristallise en jolies aiguilles incolores se ramollissant dès 180° et fondant nettement à 188°. Il est très peu soluble dans l'éther et le benzène et soluble dans le chloroforme.

Analyse. — Trouvé % : C, 73,59, 73,86 ; H, 4,28, 4,34. Calculé % : C, 73,94 ; H, 4,23.

Chloro-4 phtalide ($C_8H_5O_2Cl$). — On dissout 2 g. d'amino-4 phtalide dans 30 cc. d'acide chlorhydrique au 1/3 à chaud. On refroidit la solution à 0° en agitant, le chlorhydrate de l'amino-4 phtalide précipite partiellement. On verse alors dans ce mélange une solution de 1,3 g. de nitrite de sodium

dans 8 cc. d'eau jusqu'à réaction positive permanente à l'iode de potassium amidonné. Le précipité de chlorhydrate disparaît après l'addition de la totalité du nitrite. On verse la solution de sel de diazonium goutte à goutte dans 15 cc. d'une solution bouillante de chlorure cuivreux à 10 % en brassant énergiquement le mélange avec un agitateur à piston. Le chloro-4 phtalide précipite sous forme huileuse. Cette huile légèrement brune prend en masse par refroidissement. On laisse reposer deux heures, filtre, essore, lave et sèche. Le produit sec est mis à digérer dans 40 cc. d'alcool à 50 % contenant une pincée d'acticarbone. On filtre à chaud. Le chloro-4 phtalide cristallise par refroidissement en belles aiguilles transparentes F. 87°. Le chloro-4 phtalide est plus soluble que le chloro-7 phtalide dans le mélange hydroalcoolique. Il est soluble dans l'éther et le benzène et très soluble dans le chloroforme et l'acétone.

Analyse. — Trouvé % : Cl, 20,3, 21,0. Calculé % : Cl, 21,03.

Hydrazide. *Chloro-3 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide* ($C_8H_9O_2N_2Cl$). — 1 g. de chloro-4 phtalide est dissous dans 10 cc. d'alcool absolu. On y ajoute 1 cc. d'hydrate d'hydrazine à 85 %. On porte à reflux une demi-heure. Par refroidissement l'hydrazide précipite en aiguilles incolores F. 122-125°. Recristallisée dans 2 cc. d'alcool elle fond à 125° et se décompose entre 145 et 150° en régénérant le chloro-4 phtalide.

Analyse. — Trouvé % : N, 14,07, 14,04. Calculé % : N, 13,96.

Bromo-4 phtalide ($C_8H_5O_2Br$). — Dans l'action du brome sur l'acide ortho toluïque Racine (6) avait isolé un bromo-phtalide fondant à 98-100°, les règles de substitution faisait prévoir pour ce dérivé la formule du bromo-4 phtalide, mais l'auteur n'avait pu établir la formule de ce corps. Nous avons pu préparer à partir de l'amino-4 phtalide un dérivé bromé de propriétés identiques.

On dissout 2 g. d' amino-4 phtalide dans 30 cc. d'acide bromhydrique à chaud. On refroidit à 0° en agitant : le bromhydrate reprécipite partiellement. On diazote alors avec un léger excès de nitrite de sodium. La solution du sel de diazonium est ensuite versée goutte à goutte sous bonne agitation dans 20 cc. d'une solution chaude de BrH à 40 % contenant 3 g. de bromure cuivreux. On continue l'agitation et le chauffage (80-90°) pendant 2 heures. Le précipité cristallin qui se forme est coloré en violet. On le sèche et le dissout dans 20 cc. d'alcool à 50 % contenant une pincée d'acticarbone. Il cristallise dans le filtrat en aiguilles transparentes incolores fondant à 103-104° (Rdt. 1,5 g.).

Le bromo-4 phtalide est comme le chloro-4 phtalide plus soluble dans l'eau que le dérivé 7 correspondant. Cette propriété rapproche ces dérivés des phtalides substitués en 6. Il est très soluble dans le chloroforme et l'acétone, moins soluble dans l'éther et le benzène.

Analyse. — Trouvé % : Br, 37,37, 37,50. Calculé % : Br, 37,51.

Hydrazide. *Bromo-3 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide* ($C_8H_5O_2N_2Br$). — Cette hydrazide se prépare d'une façon analogue à celle du dérivé chloré. Par refroidissement on obtient un précipité en fines aiguilles feutrées dans toute la masse de la solution. Après recristallisation dans l'alcool, ces aiguilles fondent à 135-136°. Le liquide obtenu se décompose avec perte d'hydrazine vers 155° et régénère le phtalide bromé.

Analyse. — Trouvé % : N, 11,80, 11,82. Calculé % : N, 11,43.

Iodo-4 phtalide ($C_8H_5O_2I$). — On dissout 3 g. d' amino-4 phtalide dans 40 cc. de ClH au tiers, et on diazote l'amine avec une solution de NO_2Na à 25 % (6 cc). On verse ensuite le sel de diazonium dans une solution contenant 7 gr. d'iodure de potassium dissous dans 25 cc. d'eau et on abandonne à la température ordinaire pendant 2 heures. Il se produit une

effervescence et il apparaît en même temps, au sein du liquide, un abondant précipité brun, qui noircit rapidement. Le précipité obtenu est filtré, essoré, séché et dissous à chaud dans un mélange de 50 cc. de dioxanne et 250 cc. d'eau contenant un peu de thiosulfate de sodium et de noir décolorant. Le produit obtenu est soumis, à nouveau, à trois recrystallisations successives dans le mélange eau-dioxanne avec décoloration. On obtient finalement de fines plaquettes micacées fondant à 141-142° (Rdt : 1,5 g.).

Analyse. — Trouvé % : I, 48,78. Calculé % : I, 48,81.

Nous avons essayé plusieurs autres procédés de purification de l'iodo-4 phtalide en particulier la chromatographie sur alumine avec différents solvants. C'est la technique indiquée qui nous a donné les meilleurs résultats, malgré les pertes inévitables. Lors d'une cristallisation faite en milieu très dilué et riche en eau, nous avons obtenu l'iodo-4 phtalide sous forme d'aiguilles incolores fondant vers 135-136° et s'effleurissant à l'air. Une analyse faite sur ces aiguilles partiellement effleuries a donné : I % : 46,6, 46,4. Il s'agit sans doute d'une forme hydratée : calculé avec 1 mol. d'eau, I % : 45,64.

Essai de préparation du cyano-4 et du nitro-4 phtalide - Cyano-4 phtalide. — Afin de comparer le cyano-4 phtalide aux autres dérivés cyanés nous avons essayé d'obtenir le nitrile en décomposant le chlorhydrate de diazonium de la base en présence de cyanure cuivreux. Au cours de différents essais nous n'avons jamais pu isoler le composé attendu et nous sommes retombés dans tous les cas sur le chloro-4 phtalide (F. 84-85°) qui se forme sans doute par catalyse cuivreuse.

Nitro-4 phtalide. — Nous avons également essayé de synthétiser directement le nitro-4 phtalide en partant de l'amino-4 phtalide. Nous avons pu effectuer une opération analogue (chapitre II) en décomposant le fluoborate de diazonium de l'amino-5 phtalide.

Dans le cas présent, si l'on diazote l'amine dans l'acide fluoroborique, on n'obtient aucun précipité de fluoroborate de diazonium. La solution versée dans du nitrite de sodium contenant du cuivre réduit, en suspension, donne un précipité brunâtre d'où nous n'avons pu isoler de corps défini.

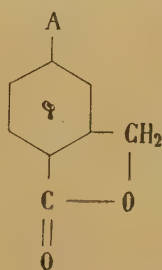
Le nitro-4 phtalide, qui nous a servi aux études de vitesse d'hydrolyse a été isolé dans la nitration directe du phtalide comme il a été indiqué au début de ce chapitre.

Bibliographie

- (1) WEGSCHEIDER et L. KUSY v. DUBRAV. — *Mon. f. Ch.*, **24**, 805 (1903).
 - (2) VAN SCHERPENZEEL. — *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **20**, 173 (1901).
 - (3) GIACALONE. — *Gazz. Chim. Italiana*, **65**, 841 (1935).
 - (4) BUEHLER, POWERS et MICHELS. — *Am. Chem. Soc.*, **66**, 417 (1944).
 - (5) BORSCHKE, DIACONT et HANAU. — *Ber.* **67**, 681 (1934).
 - (6) RACINE. — *Ann.*, **239**, 76 (1887).
-

CHAPITRE II

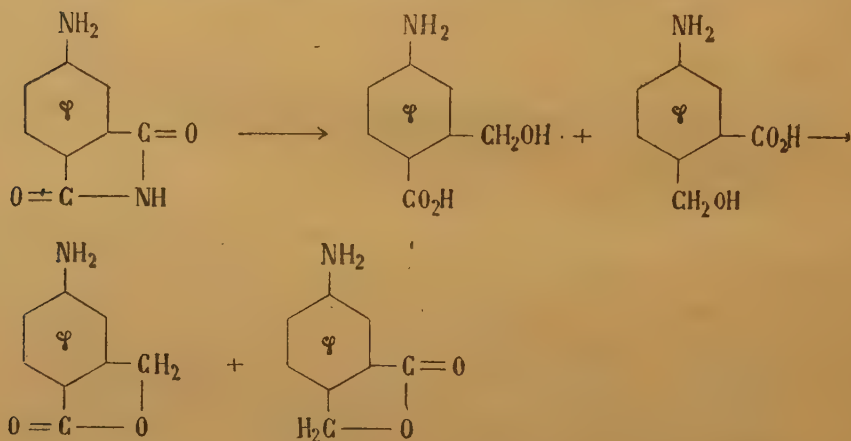
PHTALIDES SUBSTITUÉS EN 5



Généralités. — Un certain nombre de ces phtalides avaient été préparés par Levy et Stephen (1). Kurilo et Shemyakin (2) ont repris récemment la préparation de l'amino-5 phtalide. Ces auteurs obtinrent l'amino-5 phtalide en réduisant l'amino-4 phtalimide par l'hydrogène naissant alcalin : Levy et Stephen n'indiquent pas le rendement obtenu, Kurilo et Shemyakin donnent un rendement de 44 %. Nous avons repris cette préparation et, moyennant certaines précautions expérimentales, nous avons pu porter le rendement à 70-71 %. Il est intéressant de noter que la réduction de l'amino-4 phtalimide devrait théoriquement donner naissance à deux acides hydroxyméthyl benzoïques, conduisant par lactonisation aux deux phtalides correspondants.

Or, au cours de différentes préparations, nous n'avons jamais réussi à mettre en évidence d'une façon certaine la présence d'amino-6 phtalide dans les produits de réduction. L'amino-5 phtalide semble donc se former presque exclusivement. Cette constatation est d'autant plus étonnante que nous avons signalé, au chapitre précédent, la formation

d'amino-4 et d'amino-7 phthalide à partir de l'amino-3 phthalimide. Il est pourtant évident que les deux carbonyles de l'amino-3 phthalimide occupent une position nettement dissymétrique par rapport au substituant NH_2 . On aurait donc pu s'attendre à ce que la réduction de l'amino-3 phthalimide soit fortement orientée vers la production d'un isomère déterminé, alors que la symétrie relative de l'amino-4 phthalimide laissait prévoir un mélange des deux isomères possibles. C'est l'inverse



qui se produit. Nous avons pensé que cette anomalie pouvait être due à la stabilité des acides-alcools intermédiairement formés dans la réaction de l'amino-4 phthalimide : l'acide amino-4 hydroxyméthyl-2 benzoïque correspondant à l'amino-5 phthalide s'isole en effet facilement alors que nous n'avons pu obtenir l'acide-alcool de l'amino-6 phthalide.

L'amino-5 phthalide peut être transformé facilement en dérivés acétabiné, chloré, bromé, iodé, hydroxy, méthoxy et éthoxy correspondants. Par la méthode au fluoborate (3) nous avons même pu remplacer le radical NH_2 par le groupement NO_2 , non directement substituable et particulièrement intéressant au point de vue de l'influence sur la stabilité du cycle, alors que cette synthèse échoue pour les dérivés aminés en 4 et 7. Les rendements obtenus et la facilité de purification

des produits font de cette série la plus facilement accessible parmi les 4 séries que nous avons étudiées. Une seule tentative a échoué : la préparation d'un dérivé fluoré par décomposition du fluoborate de diazonium de la base.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Amino-5 phtalide. — On verse successivement dans un ballon équipé d'un agitateur mécanique et contenant 144 g. de poudre de zinc, une solution de 0,2 g. de sulfate de cuivre dans 75 cc. d'eau et 45 g. d'hydroxyde de sodium dissous dans 100 cc. d'eau. Le ballon est entouré de glace et on y ajoute, peu à peu, sous bonne agitation, 72 g. d' amino-4 phtalimide finement pulvérisé (trois quarts d'heure d'addition). Le mélange prend une teinte rosée. Lorsque tout le phtalimide a été ajouté on continue l'agitation pendant une demi-heure. On dilue alors le mélange avec 200 cc. d'eau et on élève progressivement la température à 70-80°. On maintient l'agitation et le chauffage pendant 10 heures. A ce moment le dégagement d'ammoniac a pratiquement cessé. On filtre sur büchner, on neutralise le filtrat par l'acide chlorhydrique puis on acidifie franchement par 100 cc. de ClH. Le précipité formé au début de la neutralisation se redissout et le mélange prend une belle couleur rouge. On fait bouillir quelques minutes pour lactoniser l'acide-alcool, puis précipite l' amino-5 phtalide par CO_3Na_2 en poudre. Le précipité alcalin est couleur rose saumon ; il pèse sec 50-51 g. et fond à 193-194°. Après décoloration sur noir animal et recristallisation dans un mélange contenant 300 cc. d'alcool et 900 cc. d'eau, on obtient 46 à 47 g. d' amino-5 phtalide fondant à 196°. Levy et Stephen donnent 194°. L' amino-5 phtalide ainsi obtenu possède des reflets jaune verdâtre dûs, sans doute, à des traces d' amino-phtalimide. Même après purification poussée ses solutions alcooliques sont fluorescentes. Cette propriété est d'ailleurs commune aux autres aminophtalides isomères.

Dans les eaux mères de cristallisation on peut récupérer quelques grammes d'un produit verdâtre fondant à 193-194°.

Ces derniers cristaux mélangés avec l'amino-5 phtalide ne donnent pas d'abaissement de point de fusion appréciable. Par contre, mélangés à l'amino-6 phtalide, ils fondent vers 165-170°. Nous n'avons jamais pu identifier dans cette réduction la présence d'amino-6 phtalide.

Hydrazide. Amino-4 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_8H_{11}O_2N_3$). — A une solution de 3 g. d'amino-5 phtalide dans 90 cc. d'alcool absolu on ajoute 10 g. d'hydrate d'hydrazine à 85 % et on fait bouillir une demi-heure. On abandonne à la cristallisation pendant la nuit. Il cristallise de très belles aiguilles incolores assemblées en oursins ; point de fusion (peu net) : 145-150°. Recristallisées dans beaucoup d'alcool, ces aiguilles donnent l'hydrazide (F. 171° déc.). Cette hydrazide est soluble dans l'alcool chaud et l'eau chaude, insoluble dans le benzène et l'éther de pétrole ; au dessus de 171° il se décompose en redonnant le phtalide. Il donne des dérivés cristallisés avec l'acétone et le benzaldéhyde.

Analyse. — Trouvé % : N, 22,76, 22,78. Calculé % : N, 23,20.

Acétamino-5 phtalide ($C_{10}H_9O_3N$). — Par action de l'anhydride acétique sur la base : F. 204°. Levy et Stephen donnent 205°.

Hydrazide. Acétamino-4 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_{10}H_{13}O_3N_3$). — Une solution de 0,5 g. d'acétamino-5 phtalide dans 5 cc. d'alcool est traitée pendant une demi-heure à reflux par 4 cc. d'hydrate d'hydrazine. Par refroidissement on obtient des paillettes blanchâtres (F. 214-216° déc.). Cette hydrazide est très peu soluble dans l'alcool même bouillant, il est également insoluble dans le benzène et l'éther acétique.

Analyse. — Trouvé % : N, 18,39, 18,52. Calculé % : N, 18,83.

Chloro-5 phtalide ($C_8H_5O_2Cl$). — Préparé en diazotant la base à la manière habituelle. Rdt : 91 %. F. 154° Levy et Stephen : 153°,5.

Hydrazide. Chloro-4 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_8H_9O_2N_2Cl$). — On ajoute 1 cc. d'hydrate d'hydrazine à une solution de 1,5 g. de chloro-5 phtalide dissous dans 25 cc. d'alcool absolu. On porte à l'ébullition une demi-heure. Par refroidissement l'hydrazide cristallise en aiguilles blanches fondant à 175° en régénérant le phtalide.

Analyse. — Trouvé % : N, 14,28, 14,18. Calculé % : N, 13,96.

Bromo-5 phtalide ($C_8H_5O_2Br$). — Préparé en diazotant une solution bromhydrique de la base et en décomposant par le bromure cuivreux. Rdt : 86 %. Après décoloration et deux recristallisations dans l'alcool il fond à 165° . (Levy et Stephen : 161°). Ce bromo-5 phtalide est beaucoup moins soluble dans l'alcool à 95° que l'isomère 6 correspondant.

Hydrazide. Bromo-4 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_8H_9O_2N_2Br$). — On le prépare d'une façon analogue à l'hydrazide du chloro-5 phtalide avec 0,6 g. de bromo-4 phtalide, 12 cc. d'alcool et 0,4 cc. d'hydrate d'hydrazine. Après quelques minutes de chauffage l'hydrazide commence à précipiter. Les aiguilles obtenues (F. $180-185^\circ$) sont recristallisées 2 fois dans l'alcool. Elles fondent alors à $186-188^\circ$.

Analyse. — Trouvé % : N, 11,94, 11,99. Calculé % : N, 11,43.

Iodo-5 phtalide ($C_8H_5O_2I$). — On diazote 5 g. d' amino-5 phtalide dissous dans 10 cc. de ClH concentré et 40 cc. d'eau, par 2 g. de NO_2Na dissous dans 8 cc. d'eau. On verse la solution dans 10 cc. d'eau contenant 5 g. d'iodure de potassium et abandonne la nuit. Le précipité jaune obtenu est décoloré sur acticarbon et recristallisé deux fois dans l'alcool à 50 %. On obtient 2,7 g. d'iodophtalide fondant à 193° . (Levy et Stephen : $193^\circ 5$).

Cyano-5 phtalide ($C_9H_5O_2N$). — On diazote 5 g. d' amino-5 phtalide et on traite à la manière habituelle par le cyanure

cuivreux (12,5 g. de SO_4Cu et 14 g. de CNK dans 75 cc. d'eau). Après décoloration sur acticarbon et deux recristallisations on obtient 2 g. de cyano-5 phtalide en aiguilles incolores fondant à 202° .

Levy et Stephen obtenaient des aiguilles jaunes fondant à 200° .

Nitro-5 phtalide ($\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4\text{N}$). — Le nitro-5 phtalide n'est pas accessible par nitration directe. Nous avons signalé en effet que la nitration du phtalide fournit l'isomère 6 à côté de très petites quantités d'isomère 4. Ce nitro-5 phtalide présentait pourtant un intérêt certain dans l'étude systématique de la stabilité du cycle (il occupe la position *para* par rapport au carbonyle et l'on connaît son caractère fortement polaire).

Essai en passant par le cobaltinitrite de diazonium. — Nous avons tout d'abord essayé d'atteindre ce dérivé en employant la méthode d'Hodgson (4) qui consiste à décomposer le cobaltinitrite de diazonium en présence d'oxyde cuivreux. Cette méthode donne de très mauvais rendements dans le cas présent car le cobaltinitrite est difficile à isoler.

Préparation par décomposition du fluoborate de diazonium. — Par contre si on diazote l'amine en solution dans l'acide fluoborique et qu'on décompose ensuite le fluoborate de diazonium formé par NO_2Na en présence de cuivre réduit on obtient facilement le nitro-5 phtalide. On prépare l'acide fluoborique en dissolvant 6,1 g. d'acide borique dans 15 g. d'acide fluorhydrique à 40 % dans un bécber en rhodolène refroidi à la glace. On dissout dans ce mélange 5 g. d'amino-5 phtalide et l'on diazote en versant dans cette solution 2,5 g. de NO_2Na dissous dans 6 cc. d'eau sous bonne agitation. Au bout de quelques minutes le fluoborate précipite et le mélange se prend en masse en quelques secondes. On filtre, essore, lave deux fois à l'alcool et deux fois à l'éther. Le précipité obtenu est très soluble dans l'acide fluoborique et il n'est pas indiqué de laver à l'acide fluoborique. Ce précipité sec pèse 7,5 g. On met ensuite le sel de diazonium en suspension dans 50 cc. d'eau,

et on ajoute cette suspension dans une solution de 30 g. de NO_2Na contenant 6 g. de cuivre réduit. On agite énergiquement pendant 1 heure. Il se forme un précipité noir verdâtre. On le filtre, le lave à l'eau puis à la soude diluée et le sèche. Ce précipité est souvent souillé par une impureté colloïdale qui ne peut être éliminée par cristallisation dans l'alcool, l'acide acétique, l'éther ou l'acétate d'éthyle, même après décoloration sur acticarbon. Par contre, si on extrait le précipité par le benzène, l'impureté est insoluble et, après filtration et évaporation partielle du solvant, le nitro-5 phthalide cristallise en aiguilles presque blanches. Après une nouvelle cristallisation il fond à 151° .

Analyse. — Trouvé % : C, 53,37, 53,43 ; H, 2,78, 2,92 ; N, 7,57, 7,47. Calculé % : C, 53,64 ; F, 2,81 ; N, 7,82.

Fluoborate de phthalidyle diazonium-5 ($\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_2$. BF_4).⁽⁺⁾ ⁽⁻⁾

Essai de préparation du fluoro-5 phtalide. — Le fluoborate, obtenu dans la préparation précédente, se présente sous forme de fines aiguilles incolores rougissant à l'air mais pouvant être facilement conservées à l'état sec en flacon bouché. Il fond à 135° en se décomposant. Nous avons fait plusieurs essais pour le transformer en fluoro-5 phthalide. Si l'on décompose ce fluoborate par la chaleur, à la façon habituelle, il y a bien dégagement de fluorure de bore mais on obtient un résidu amorphe brunâtre dont nous n'avons pu isoler aucun produit défini.

Hydroxy-5 phtalide ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4$). — Levy avait préparé ce phthalide en chauffant directement une solution du sel de diazonium de la base. Le phénol obtenu par ce procédé est toujours fortement coloré en brun rouge et la purification du produit (par sublimation ou par décoloration sur acticarbon dans le dioxanne) s'accompagne d'une baisse notable de rendement. Nous l'avons obtenu en diazotant la base en milieu sulfurique et en versant le sel de diazonium goutte à goutte dans une solution bouillante d'acide sulfurique au 1/3. Cette technique évite la formation de matières colorantes et donne

directement un phénol cristallisé en aiguilles presque incolores. 15 g. d'amine dissous dans 80 cc. de SO_4H_2 au 1/3 et diazotés par 28 cc. d'une solution de $\text{NO}_2 \text{ Na}$ à 25 % fournissent, après décomposition, 8 à 9 g. d'hydroxy-5 phtalide. F. 223° (Levy indique F. : 222°).

Méthoxy-5 phtalide ($\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$). — On dissout 2,5 g. d'hydroxy-5 phtalide dans 70 cc. d'hydroxyde de sodium à 10 % et on ajoute 5 cc. de sulfate neutre de méthyle. On agite le mélange pendant une heure. On fait ensuite bouillir avec ClH pour lactoniser l'acide-alcool. Le méthoxy-5 phtalide précipite : 2,2 g. fondant à $114-115^\circ$. Après recristallisation dans 20 cc. d'alcool méthylique au 1/3 on obtient 1,7 g. de phtalide F. : 117° . Ce phtalide est soluble dans l'alcool éthylique, l'acétate d'éthyle, le dioxanne, assez peu soluble dans l'éther.

Analyse. — Trouvé % : C, 65,47, 65,60 ; H, 4,89, 4,94. Calculé % : C, 65,85 ; H, 4,91.

Acide-alcool. Acide méthoxy-4 hydroxyméthyl-2 benzoïque ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$). — Si l'on dissout le phtalide dans la soude et qu'on neutralise exactement, l'acide-alcool précipite. Il fond en se décomposant à $148-149^\circ$ et régénère le phtalide de départ (F. : $117-118^\circ$).

Dosage acidimétrique. — P. M. trouvé : 180 ; P. M. calculé : 182. Perte d'eau à 155° : 9,8 %.

Ethoxy-5 phtalide ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$). — On dissout 2 g. d'hydroxy-5 phtalide dans 60 cc. de soude au 1/10 et on ajoute à la solution 5 cc. de sulfate d'éthyle. On agite d'abord à froid pendant deux heures, puis on porte ensuite à l'ébullition pendant une heure pour compléter la réaction. Par refroidissement de la solution il précipite 1,2 g. d'éthoxy-5 phtalide fondant à 138° . Après acidification des eaux mères par l'acide chlorhydrique on récupère encore 0,7 g. de lactone fondant à $139-140^\circ$. Les deux jets sont recristallisés dans l'alcool éthylique étendu et donnent 1,4 g. d'éthoxy-5 phtalide fondant

à 141°. Il est soluble dans l'acétate d'éthyle, l'acétone, le benzène, moins soluble dans l'éther et l'alcool.

Analyse. — Trouvé % : C, 67,08, 67,29 ; H, 5,68, 5,57.
Calculé % : C, 67,40 ; H, 5,68.

Acide-alcool. *Acide éthoxy-4 hydroxyméthyl-2 benzoïque* ($C_{10}H_{12}O_4$). — Après ouverture du cycle par la soude et neutralisation ménagée, on isole facilement l'acide-alcool.

Il se ramollit à 145° et fond, avec effervescence, à 148-150°, en régénérant le phtalide.

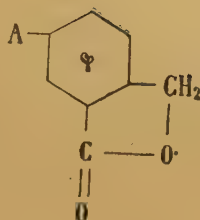
Dosage acidimétrique. — P. M. trouvé : 195. Calculé : 196.
Perte d'eau à 155° : 9,1 %.

Bibliographie

- (1) LEVY et STEPHEN. — *J. Chem. Soc.* (1931), 867.
 - (2) KURILO et SCHEMYAKIN. — (*J. Gen. Chem. Russ.*) **15**, 704-710 (1945) ; (*Brit Abst.* (1947), A II, 298).
 - (3) *Synthèses Organiques.* — Vol. II (1949), p. 320.
 - (4) a) HODGSON, HEYWORTH et WARD. — *J. Soc. of Dyers and colourists* **66**, 229 (1950) ; b) HODGSON et MARSDEN. — *J. Chem. Soc.*, 22, (1944).
-

CHAPITRE III

PHTALIDES SUBSTITUÉS EN 6



Généralités. — Les dérivés nitrés, aminés et halogénés de cette série sont connus depuis longtemps. Teppema (1) avait démontré la formule du nitro-6 phtalide et avait étudié systématiquement l'action de l'hydrazine sur les principaux dérivés. Tasman (2) reprenant une étude parallèle précisait quelques années plus tard l'étude cinétique de l'hydrolyse alcaline. Enfin plus récemment Vaughan et Baird (3) préparaient les dérivés hydroxy et méthoxy en partant de l'amino-6 phthalide. Toutefois, mis à part l'acide nitro-5 hydroxyméthyl-2 benzoïque, aucun acide-alcool de cette série n'avait été isolé. Nous avons pu isoler les deux acides bromé et chloré, non encore connus, mais l'acide-alcool aminé n'a pu être obtenu alors que le dérivé correspondant de l'amino-5 phthalide s'isole très facilement. Nous précisons dans la partie expérimentale le mode opératoire suivi dans la préparation de cette série et nous indiquons la préparation de l'éthoxy-6 phthalide.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Nitro-6 phthalide. — Le nitro-6 phthalide a été obtenu comme produit principal dans la nitration du phthalide ainsi

que nous l'avons indiqué au chapitre I. Les 60 g. de produit brut obtenus dans cette préparation sont recristallisés dans l'alcool et donnent 56 g. de nitro-6 phtalide fondant à 143°.

Amino-6 phtalide. — On l'obtient facilement en réduisant le dérivé nitré par le sulfhydrate d'ammonium en milieu alcoolique selon Teppema. Pour 25 g. de nitro-6 phtalide le barbotage de SH_2 doit être prolongé à 60° pendant 4 heures. Après évaporation de l'alcool on reprend par l'acide chlorhydrique et l'on fait bouillir quelques minutes puis on précipite par CO_3Na_2 . Il est très important de ne pas prolonger l'ébullition avec l'acide car l'aminophtalide obtenu se transforme rapidement en une substance rougeâtre très difficile à éliminer et abaissant considérablement le rendement. C'est sans doute cette impureté qui est cause de la coloration jaune du phtalide obtenu par Teppema. Moyennant la précaution indiquée, on obtient un aminophtalide presque incolore fondant à 182° après cristallisation dans l'alcool. Rdt : 60 % environ.

L' amino-6 phtalide peut également être recristallisé en belles aiguilles dans le toluène, mais il est très peu soluble dans ce solvant même à chaud.

Chloro-6 phtalide et bromo-6 phtalide. — Ces deux phtalides s'obtiennent avec d'excellents rendements (85-90 %) par la méthode habituelle. Nous avons trouvé les points de fusion suivants : Chloro-6 phtalide : 112°, Tasman indique : 110°. Bromo-6 phtalide, 99°5, Tasman indique : 99°.

Acide chloro-5 hydroxyméthyl-2 benzoïque ($\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3\text{Cl}$). — On dissout à chaud 0,5 g. de phtalide dans 5 cc. d'eau contenant 0,25 g. d'hydroxyde de sodium. On porte à 100° pendant une heure. On refroidit alors à 0° et neutralise avec précaution par ClH au 1/5 jusqu'à pH : 3-4. On isole ainsi une première fraction. On acidifie ensuite franchement et isole une deuxième fraction.

Les deux fractions ainsi obtenues, traitées séparément, donnent le même acide-alcool, ce qui indique que cet acide-alcool est stable même en milieu franchement acide. Après

recristallisation dans un mélange hydroalcoolique on obtient de fines aiguilles légèrement jaunâtres d'acide chloro-5 hydroxyméthyl-2 benzoïque. Cet acide fond vers 145° et redonne le phtalide (F. : 111°) par perte d'eau.

Dosage acidimétrique. — P. M. trouvé : 183 ; calculé : 186,5.

Acide bromo-5 hydroxyméthyl-2 benzoïque ($C_8H_7O_3Br$). — On le prépare d'une façon analogue. Il cristallise d'un mélange hydroalcoolique en fines aiguilles incolores fondant avec effervescence à 144°, en régénérant le phtalide.

Dosage acidimétrique. — P. M. trouvé : 232 ; calculé : 231.

Iodo-6 phtalide. — Préparé suivant Tasman F. : 103° (Tasman, F. : 104°).

Cyano-6 phtalide. — On diazote 4 g. d'Amino-6 phtalide à la manière habituelle. On verse goutte à goutte le sel de diazonium dans une solution bouillante de cyanure cuivreux préparé à partir de 10 g. de sulfate de cuivre et 12 g. de cyanure de potassium sous bonne agitation. Après filtration on extrait à l'alcool absolu et décolore deux fois sur acticarbon. On obtient 1,2 g. de cyano-6 phtalide, fondant à : 195°. Tasman donne 194°.

Hydroxy-6 phtalide. — 10 g. d' amino-6 phtalide sont diazotés, puis décomposés dans l'acide sulfurique à 50 % suivant Vaughan et Baird (3). Après dilution à 1 litre et repos de 3 heures, 7,7 g. d'hydroxy-6 phtalide précipitent. Les eaux mères sont extraites avec 700 cc. d'éther, l'extrait étheré est séché sur SO_4Na_2 et évaporé. On récupère ainsi environ 1,7 g. d'hydroxyphtalide légèrement coloré en jaune. L'ensemble est recristallisé dans l'eau et donne 7 g. d'hydroxy-6 phtalide fondant à 201-202° ; Vaughan indique 200°,5-201°,2.

Il est indiqué dans cette préparation de laisser précipiter la majeure partie de l'hydroxyphtalide au sein du liquide

réactionnel. On évite ainsi l'emploi d'une trop grande quantité d'éther.

Méthoxy-6 phtalide. — Nous l'avons obtenu en traitant 1,5 g. d'hydroxy-6 phtalide par 4 cc. de sulfate de méthyle en présence de 15 cc. de HONa à 10 %. Après agitation pendant une heure, on porte un quart d'heure à l'ébullition. Une huile légèrement brune qui ne tarde pas à cristalliser précipite par refroidissement. Après décoloration sur noir et recristallisation dans le méthanol on obtient le méthoxy-6 phtalide : F. 119°,5-120°. Vaughan indique : F. 119°,5-120°.

Ethoxy-6 phtalide. — Nous avons préparé cet éthoxy-phtalide en partant de l'hydroxy-6 phtalide.

1 g. d'hydroxy-6 phtalide est dissous dans 20 cc. de HONa à 10 %. On ajoute 5 cc. de sulfate d'éthyle et porte à reflux pendant deux heures. La majeure partie de l'éthoxyphtalide précipite sous forme huileuse au sein du mélange. Par refroidissement, une nouvelle quantité cristallise dans les eaux mères en paillettes brillantes. On récupère en tout 0,95 g. d'éthoxyphtalide. Après deux recristallisations dans l'alcool à 75 % on obtient 0,7 g. d'éthoxy-6 phtalide, fondant à 85°.

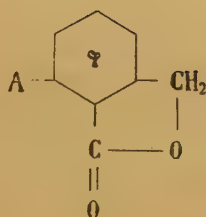
Fritsch (4) avait déjà préparé un éthoxy-6 phtalide fondant à 87° par action du chloral sur l'ester de l'acide éthoxybenzoïque, saponification puis décarboxylation.

Bibliographie

- (1) TEPPEMA. — *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **42**, 30 (1923).
 - (2) TASMAN. — *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **46**, 653 (1927).
 - (3) VAUGHAN et BAIRD. — *Am. Chem. Soc.*, **68**, 1316 (1946).
 - (4) FRITSCH. — *Ann.* **296**, 344 (1897).
-

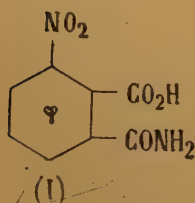
CHAPITRE IV

PHTALIDES SUBSTITUÉS EN 7



Généralités et essais de synthèse directe. — Au début de notre travail aucun phthalide de cette série n'était connu. Or la position du substituant par rapport au carbonyle faisait prévoir d'intéressantes propriétés : possibilité de « chélation » entre les H du substituant et l'oxygène du carbonyle, possibilité de résonance dans le cas où $A = \text{NH}_2, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{NO}_2$. Il était donc particulièrement indiqué de comparer les propriétés chimiques de ces dérivés avec celles des autres isomères.

Malheureusement la synthèse directe de tels dérivés s'est révélée dès le début extrêmement difficile.



La réduction de la fonction amide de l'acide nitrophthalamique (I) pouvait sembler une étape intéressante dans cette synthèse. Bogert et Boroschek (1) avaient signalé la formation de cet acide dans l'hydrolyse du nitrophthalimide, mais ils lui attribuent une structure différente. Kahn (2) a démontré la formule de ce dérivé.

Nous avons pu obtenir l'acide amide indiqué par cet auteur, mais le rendement est mauvais, et l'acide obtenu est peu stable : sous l'action de la chaleur il donne le nitro-3 phtalimide et par hydrolyse il se transforme très facilement en acide nitro-3 phtalique que nous avons pu identifier en proportion considérable dans les produits de la réaction. Par ailleurs la présence du groupement NO_2 laissait prévoir des produits complexes de réduction dans l'hydrogénation de l'amide par le procédé de Bouveault, et, de plus, la méthode de synthèse n'excluait pas la possibilité de transposition ou encore de réduction sur les deux carbonyles.

Une autre synthèse directe consistait à bromer l'acide nitro-2 méthyl-6 benzoïque. Nous avons pu synthétiser facilement cet acide par la méthode de Gabriel (3) qui utilise la suite des transformations : o-acétotoluidine $\rightarrow$ nitro-3 amino-2 toluène $\rightarrow$ nitro-3 cyano-2 toluène $\rightarrow$ acide nitro-2 méthyl-6 benzoïque. Cette synthèse conduit à des rendements acceptables s'échelonnant entre 70 et 85 % pour chaque intermédiaire (sauf la première transformation qui donne seulement 35 % de l'isomère cherché). L'acide nitro-2 méthyl-6 benzoïque obtenu cristallise en belles aiguilles fondant à 151° (Gabriel donne 151°) et possède une propriété curieuse : sa dissolution et sa recristallisation dans l'eau sont accompagnées de craquements caractéristiques. La synthèse relativement aisée de cet acide faisait espérer une voie d'accès facile pour le nitro-7 phtalide : il suffisait de parvenir à bromer le groupement CH_3 de l'acide. Nous donnons ci-après quelques essais infructueux tentés à cet effet :

Essais de bromuration de l'acide nitro-2 méthyl-6 benzoïque. — a) *Entre 150 et 160° .* On fait tomber le brome, en quantité théorique, goutte à goutte, dans l'acide et on chauffe pendant une heure. On reprend par l'éther et extrait par CO_3Na_2 . Dans la couche étherée il reste un produit neutre dont une partie est soluble dans l'alcool et le benzène et l'autre insoluble dans ces solvants. Ce produit neutre aurait pu être le nitro-4 phtalide attendu, résultant d'une élimination de BrH , mais de nombreux essais de cristallisation faits dans

différents solvants (éther, alcool, acétate d'éthyle, dioxanne, benzène, acétone, tétrachlorure) ne nous ont pas permis d'isoler un produit défini.

b) *Entre 160 et 170° par le brome gazeux.* Un essai parallèle fait en entraînant le brome par un courant de CO₂ conduit au même produit neutre non identifiable.

c) *Bromuration du chlorure d'acide.* Le chlorure d'acide est fait à la manière habituelle. Un essai de bromuration entre 120 et 125° donne une carbonisation totale. Entre 60 et 70° la carbonisation n'est que partielle mais on retrouve le produit de départ.

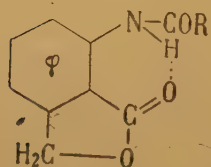
Il est possible qu'en étudiant très étroitement les conditions expérimentales on puisse arriver à un résultat positif, mais, de toute façon, la méthode promettait d'être très délicate: l'hydrogène du groupement méthylène du phthalide est en effet très facilement substituable par le brome et la bromuration, même si elle est réalisable, risquait de donner un mélange de produits mono et dibromés dont on ne pouvait envisager la séparation par distillation fractionnée (présence de NO₂).

Parallèlement à ces essais de synthèse directe nous réussissions, par contre, facilement à isoler l'acétamino-7 phthalide dans la réduction de l'anhydride acétamino-3 phalique. Cette réduction ne pouvait conduire qu'à deux phthalides isomères possibles : l'acétamino-4 et l'acétamino-7. Nous avons vu (chapitre I) qu'il était possible d'établir d'une façon rigoureuse la structure de l'acétamino-4. La structure du dérivé 7 s'en déduisait immédiatement. Par suite la synthèse directe des phthalides correspondants ne s'imposait plus. Tous les dérivés de cette série ont été obtenus en partant de l'amino-7 phthalide obtenu par désacétylation du dérivé acéterminé. Les dérivés benzoylés, chlorés et bromés s'obtiennent facilement. Il est plus difficile d'obtenir à l'état pur les dérivés iodés, hydroxy et méthoxy.

Quant au dérivé nitré, que nous n'avions pu atteindre en bromant l'acide nitro-2 méthyl-6 benzoïque, nous avons essayé vainement de l'obtenir par décomposition du fluobor-

rate de diazonium de l'amine. Il faut noter à cet effet que la réaction échoue souvent lorsque la molécule porte des substituants électronégatifs en ortho.

Les propriétés des dérivés de cette série les rapprochent beaucoup des dérivés 5 : solubilités, points de fusion des dérivés halogénés, stabilité du cycle lactonique. Toutefois la position privilégiée du substituant par rapport au carbonyle est responsable de certaines anomalies propres à la position ortho. Ces anomalies se manifestent surtout pour les substituants possédant un H (NH_2 , NHCOCH_3 , NHCOC_6H_5 , OH) et se traduisent par des points de fusion anormalement bas, des solubilités plus fortes dans les solvants organiques (benzène, toluène) et plus faibles dans l'eau et des réactivités atténuées dans les réactions où intervient la mobilité de l'hydrogène (dibenzoylation du dérivé monobenzoylé, action du sulfate de méthyle sur l'hydroxy-7 phtalide). Ces



différents faits militent en faveur d'une chélation avec l'oxygène voisin. Nous avons d'ailleurs pu mettre en évidence cette chélation suivant la technique indiquée par Baker (4) du point de fusion humide.

Nous indiquons dans le tableau (I) les points de fusion normaux (P. F.), les points de fusion humides (P. F. H.), pris en tube scellé, et l'abaissement approximatif du point de fusion (Δ) sous l'eau, pour les 4 phtalides acétaminés et les 4 dérivés benzaminés. Il est bien évident que P. F. H. ne peut être défini rigoureusement ; il dépend en particulier de la quantité d'eau ajoutée. Les chiffres donnés indiquent des valeurs moyennes obtenues au cours de différents essais. Ils montrent nettement que Δ est plus petit pour les dérivés ortho que pour les autres isomères. De plus, pour les dérivés acétaminés en 4, 5 et 6 la fusion est suivie d'une dissolution immédiate mais pour l'isomère 7 il y a formation de deux couches liquides. Les dérivés benzamidés ont tous donné deux couches liquides.

TABLEAU I

	P. F.	P. F. H.	Δ
Acétamino-4 pht.....	186°	124-130°	56-62°
Acétamino-5 pht.....	204°	145-150°	54-59°
Acétamino-6 pht.....	223°	160-165°	58-63°
Acétamino-7 pht.....	137°	122-125°	12-15°
Benzamino-4 pht.....	215°	180-183°	32-35°
Benzamino-5 pht.....	191°	155°	36°
Benzamino-6 pht.....	225°	180-185°	40-45°
Benzamino-7 pht.....	158°	155-156°	2-3°

Une étude plus approfondie demanderait le tracé de la courbe complète de solubilité dans l'eau. Il nous avait semblé intéressant d'essayer de confirmer notre hypothèse par l'étude des facteurs d'association de ces différents phtalides en solution benzénique. Malheureusement ces dérivés ne sont pas assez solubles dans le benzène pour se prêter à des mesures cryoscopiques, il est possible que le naphtalène employé comme solvant puisse conduire à des meilleurs résultats.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Acétamino-7 phtalide ($C_{10}H_9O_3N$). — La réduction de l'anhydride acétamino-3 phtalique est conduit comme nous l'avons indiqué au chapitre I. La portion (A) obtenue dans la réduction de 60 g. de cet anhydride a une couleur verdâtre, elle pèse 16 g. et fond à 125-130°. La portion (B), après extraction au toluène bouillant et évaporation du solvant, donne 4 g. d'acétamino-7 phtalide fondant aux environs de 130°. Ces deux fractions sont réunies. On les décolore sur acticarboné dans 150 cc. d'alcool à 95°. On filtre à chaud et abandonne à la cristallisation. L'acétamino-7 phtalide cristallise en aiguilles incolores, s'agglomérant souvent en plaquettes et fondant à 137° (7 g.). On évapore l'alcool de cristallisation et reprend le

résidu par l'alcool à 50 % à chaud. On obtient ainsi, après cristallisation, un deuxième jet fondant à 135-136° (4 à 5 g.). Rendement global en acétamino-3 phtalide purifié (11-12 g.). Le rendement global calculé en tenant compte des deux isomères, s'établit à 50-53 %.

L'acétamino-7 phtalide est soluble dans l'eau et l'alcool à chaud. Il est insoluble dans l'eau froide, l'éther, mais plus soluble dans le benzène et le toluène que l'isomère 4.

Analyse. — Trouvé % C, 62,92, 63,08 ; H, 4,92, 4,73. Calculé % : C, 62,82, H, 4,75.

Hydrazide. Acétamino-6 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_{10}H_{13}O_3N_3$). — On dissout 1 g. d'acétamino-7 phtalide dans 20 cc. d'alcool absolu. On ajoute au mélange 3 cc. d'hydrate d'hydrazine à 85 %. Au bout de 5 minutes de chauffage l'hydrazide précipite au sein du mélange en aiguilles blanches. On continue le chauffage pendant 15 minutes. L'hydrazide précipitée est séparée par filtration. On isole ainsi 0,9 g. d'hydrazide fondant à 222-223° en se décomposant.

Analyse. — Trouvé % : N, 19,46, 19,05. Calculé % : N, 18,83.

Amino-7 phtalide ($C_8H_7O_2N$). — Nous avons vu, au chapitre I, que ce phtalide se forme directement dans la réduction de l'amino-3 phtalimide. Mais cette réduction ne peut être envisagée comme un mode pratique de préparation et de plus le phtalide ainsi obtenu est difficilement purifiable. Nous l'avons préparé par désacétylation du dérivé acétablé.

On dissout 5 g. de HOK dans 120 cc. d'alcool. On ajoute au mélange 8 g. d'acétamino-7 phtalide et chauffe à reflux pendant 1 h. 1/4. Le mélange prend une coloration jaune paille. On évapore 110 cc. d'alcool et reprend par ClH au 1/3. Le chlorhydrate précipite en partie sous forme de fines aiguilles. On fait bouillir quelques minutes la solution chlorhydrique pour redissoudre le chlorhydrate et compléter la lactonisation. On précipite ensuite par CO_3Na_2 en poudre. Après décoloration le précipité est recristallisé deux fois dans l'alcool à 50 %.

L'amino-7 phtalide obtenu sous forme de très petites aiguilles fond à 121-123°. Il est plus soluble dans le benzène que son isomère en 4, mais moins soluble dans l'eau. Ses solutions alcooliques sont fluorescentes.

Analyse. — Trouvé % : C, 64,98, 64,20 ; H, 5,05, 4,85 ; N, 9,15, 9,25. Calculé % : C, 64,42 ; H, 4,73 ; N, 9,39.

Chlorhydrate ($C_8H_8O_2NCl$). — Si l'on dissout 0,6 g. d'amino-7 phtalide dans 5 cc. d'acide chlorhydrique à chaud on obtient par refroidissement des aiguilles fondant en se décomposant à 195°. Ce chlorhydrate est moins soluble dans l'eau que le dérivé 4.

Analyse. — Trouvé % : Cl, 19,0. Calculé % : 19,2.

Action de l'hydrazine. — On a chauffé pendant 12 h. 1 g. d'amino-7 phtalide avec 20 cc. d'alcool et 1,5 cc. d'hydrate d'hydrazine à 85 %. Après repos de 24 heures, la solution abandonnée de très beaux cristaux. Ceux-ci fondent à 123°, c'est le phtalide de départ : le point de fusion du mélange avec un échantillon d'amino-7 phtalide est également 123°. L'introduction d'un groupe NH_2 en 7 dans le noyau du phtalide empêche donc la formation d'hydrazide même après un chauffage prolongé. Ce résultat indique pour ce dérivé une grande stabilité du cycle lactonique, ce qui est confirmé ultérieurement par l'étude de l'hydrolyse alcaline.

Essai de préparation de l'acide-alcool. — On dissout 0,3 g. de $HONa$ dans 6 cc. d'eau et on y ajoute 0,5 g. d'amino-7 phtalide. Après ébullition prolongée et refroidissement, on acidifie avec précaution. Au bout de quelques heures il se forme des cristaux fondant à 121-122° sans décomposition. Ces cristaux sont identiques au phtalide de départ. Il est curieux de noter ici une différence très nette avec le comportement de l'amino-5 phtalide dans des conditions analogues. Ce dernier donne en effet facilement l'acide-alcool et on aurait pu s'attendre à retrouver la même facilité pour l'isomère 7,

étant donné l'analogie profonde existant dans l'hydrolyse de ces deux phtalides (cf. 3^e partie).

Benzamido-7 phtalide ($C_{15}H_{11}O_3 N$). — On chauffe à reflux pendant 1 h. 30 un mélange contenant 1 g. d'amino-7 phtalide, 2 cc. de chlorure de benzoyle et 6 cc. de pyridine. On verse ensuite dans 60 cc. de ClH au 1/10. Le précipité cristallin qui se forme immédiatement est recristallisé dans 60 cc. d'alcool. Le benzamidophtalide obtenu fond à 158° .

Analyse. — Trouvé % : N, 5,72, 5,73. Calculé % : N. 5,54.

Chloro-7 phtalide ($C_8H_5O_2Cl$). — On dissout à chaud 2 g. d'amino-7 phtalide dans 50 cc. d'acide chlorhydrique à 30 %. Par refroidissement le chlorhydrate reprécipite. On diazote à la manière habituelle avec 8 cc. d'une solution contenant 1,3 g. de nitrite de sodium sous bonne agitation. Le précipité de chlorhydrate disparaît aussitôt. On verse ensuite la solution de sel de diazonium goutte à goutte dans 15 cc. d'une solution bouillante de chlorure cuivreux à 10 % (préparé suivant la technique de Weyl) en agitant énergiquement. Le chloro-7 phtalide précipite sous forme d'aiguilles colorées en brun. Après décoloration sur noir et deux recristallisations dans l'alcool à 50 % il fond à : 149° . Il est soluble dans le chloroforme, l'acétone, le dioxanne, il l'est moins dans l'éther et le benzène.

Analyse. — Trouvé % : Cl, 20,8, 20,9; Calculé % : Cl, 21,0.

Hydrazide. Chloro-6 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_8H_9O_2N_2Cl$). — On chauffe à reflux pendant 30 minutes un mélange de 0,16 g. de chloro-7 phtalide, 3 cc. d'alcool absolu et 0 cc. 120 d'hydrate d'hydrazine à 85 %. On abandonne une nuit à la cristallisation. L'hydrazide cristallise en fines aiguilles fondant à 147° en se décomposant. Une recristallisation ne fait pas monter le point de fusion. Le mélange avec le chloro-7 phtalide fond à $130-135^{\circ}$.

Analyse. — Trouvé % : N, 14,28, 14,38. Calculé % : N, 13,96.

Bromo-7 phtalide ($C_8H_5O_2Br$). — On dissout 2 g. d'amine dans 25 cc. d'acide bromhydrique à 40 % et on diazote à la manière habituelle avec 6 cc. d'une solution de nitrite de sodium à 25 %. On verse ensuite le sel de diazonium, goutte à goutte, dans 20 cc. d'une solution bouillante d'acide bromhydrique contenant 3 g. de bromure cuivreux. On continue l'agitation pendant 2 heures à 80-90°. Le bromo-7 phtalide précipite en aiguilles colorées en violet. Après décoloration sur acticarbon il fond vers 132-135°. Après deux recristallisations dans un mélange hydroalcoolique riche en eau, il fond à 143° et pèse 1,5 g. Rdt : 53 %.

Il est très soluble dans le chloroforme et l'acétone, moins soluble dans l'éther, le benzène et très peu soluble dans le tétrachlorure.

Analyse. — Trouvé % : Br, 37,20, 37,25. Calculé % : Br, 37,51.

Hydrazide. Bromo-6 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_8H_9O_2N_2Br$). — Préparée à la manière habituelle en chauffant 30 minutes un mélange de 0,500 g. de bromo-7 phtalide, 5 cc. d'alcool absolu et 0 cc. 75 d'hydrate d'hydrazine. Le précipité d'hydrazide apparaît au bout de 6 heures, mais il est souillé de lactone non transformée. Après plusieurs cristallisations nous avons pu isoler quelques cristaux fondant à 155-156° avec décomposition. Ces cristaux n'ont pas été analysés.

Iodo-7 phtalide ($C_8H_5O_2I$). — L'amino-7 phtalide (4 g.) est dissous dans 80 cc. de ClH au 1/2 et diazoté avec 8 cc. d'une solution de NO_2Na à 25 %. On ajoute à la solution 5 g. de IK dissous dans 20 cc. d'eau et laisse reposer 2 h. à la température du laboratoire. Le précipité noir obtenu est dissous dans beaucoup de benzène et la solution benzénique est lavée avec une solution de thiosulfate de sodium ; on fait ensuite passer lentement la solution benzénique sur une colonne d'alumine pour

chromatographie et recueille le benzène qui a filtré. Après évaporation du benzène, on obtient 2,8 g. de produit cristallisé encore légèrement coloré en rose en fondant à 134-136°. Une analyse effectuée à ce stade de purification par microméthode a donné : I %, 46,4, 46,2. L'iodo-7 phtalide a été soumis à nouveau à trois nouvelles décolorations sur noir suivies de recristallisations dans le mélange eau-dioxanne. Il fond alors à 137° et pèse 1,5 g. Il est soluble dans l'alcool, mais ne peut être obtenu cristallisé dans ce solvant.

Analyse. — Trouvé % : I, 48,63, Calculé % : I, 48,81.

Essai de préparation de l'hydroxy-7 et du méthoxy-7 phtalide. Acide hydroxyméthyl-2 hydroxy-6 benzoïque ($C_8H_8O_4$). — L'étude de l'hydroxy et du méthoxy-7 phtalide nous semblait particulièrement intéressante : a) dans le dérivé hydroxy la position de l'oxhydryle rend possible la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire avec le carbonyle voisin ; b) nous verrons ultérieurement que OCH_3 substitué dans le phtalide en position 5 augmente considérablement la stabilité du cycle lactonique ; on pouvait penser qu'il en serait de même en position 7, par analogie avec les règles observées pour les autres substituants à effet « électromère » positif (NH_2 , $NHCOCH_3$).

Nous espérons pouvoir synthétiser l'hydroxy-7 phtalide par décomposition du sel de diazonium de l'amine. Nous avons tenté vainement de nombreux essais en ce sens, ils ont fait ressortir une très grande stabilité du sel de diazonium de l'amino-7 phtalide : ce n'est qu'en versant sa solution dans un mélange (acide sulfurique + SO_4Na_2 + eau) bouillant à 145° que l'on obtient une transformation appréciable en phénol. Mais dans ces conditions le produit obtenu n'est pas l'hydroxy-7 phtalide mais l'acide-alcool-phénol correspondant, résultant d'une hydrolyse acide.

Voici le mode opératoire qui nous a donné le meilleur rendement :

L'amino-7 phtalide est diazoté à la manière habituelle dans SO_4H_2 au 1/4. On verse la solution goutte à goutte dans le

mélange : SO_4Na_2 (20 g.) + SO_4H_2 (10 g.) + H_2O (10 g.), porté à 145° . Il se forme un précipité cristallin coloré en rose ; lorsque le mélange est refroidi on verse dans l'eau, isole le précipité et extrait la solution aqueuse par le benzène. L'extrait benzénique est réuni au premier précipité et l'ensemble est décoloré plusieurs fois sur noir en solution benzénique ; on obtient finalement des aiguilles fondant à $132\text{-}133^\circ$.

L'analyse donne % : C, 57,78 ; H, 4,70. Calculé pour l'acide-alcool : 57,14 ; H, 4,70.

L'acide-alcool perd de l'eau à 150° (Perte de poids % trouvé : 10,3, calculé pour une déshydration en lactone 10,7), mais nous n'avons pas réussi à isoler l'hydroxy-7 phtalide d'une façon certaine dans les produits de décomposition.

Diméthoxy-6-7 phtalide. — Dans l'impossibilité de synthétiser le méthoxy-7 phtalide et de façon à pouvoir étudier d'une façon indirecte l'influence de OCH_3 en position 7, nous nous sommes adressés au diméthoxy-6-7 phtalide (méconine) que nous avons comparé au méthoxy-6 phtalide. L'échantillon utilisé a été préparé par réduction de l'acide opianique obtenu lui-même à partir de la narcotine. Soumis à 4 recristallisations il fondait à : 103° .

Bibliographie

- (1) BOGERT et BOROSCHEK. — *Am. Chem. Soc.*, **23**, 748 (1901).
 - (2) KAHN. — *Ber.*, **35**, 3862 (1902).
 - (3) GABRIEL et THIEME. — *Ber.*, **52**, 1079 (1919).
 - (4) a) BAKER. — *J. Chem. Soc.* (1934), 1687 ; b) CHAPLIN et HUNTER. — *J. Chem. Soc.* (1938), 375.
-

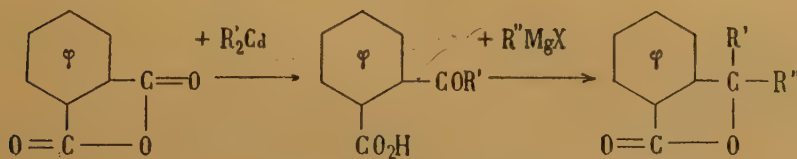
DEUXIEME PARTIE

PRÉPARATION DES PHTALIDES SUBSTITUÉS DANS LE CYCLE LACTONIQUE-ACTION DES ORGANO-MÉTALLIQUES SUR LES ANHYDRIDES NITRO-3 ET NITRO-4 PHTALIQUES

INTRODUCTION

Afin de compléter notre étude systématique de l'influence du substituant sur la stabilité du cycle des différents phtalides, nous avons été amenés à réaliser la synthèse de lactones du type (I) : R' pouvant être l'hydrogène et A étant un radical variable en nature et en position. A cet effet nous avons tout d'abord mis au point

une méthode de préparation des dialcoyl-3-3 phtalides, conformément au schéma :



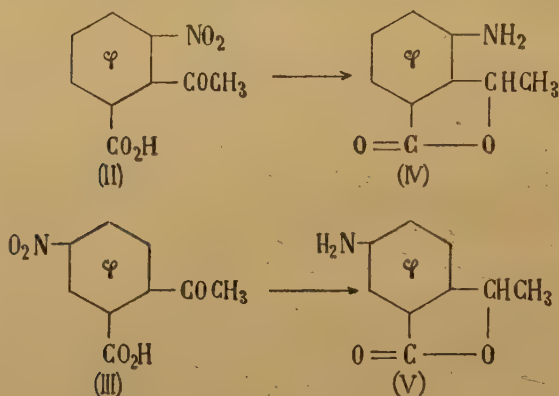
Mais la nitration de tels phtalides ne fournit que le dérivé 6.

L'introduction du substituant dans les autres positions du noyau benzénique ne pouvait donc se faire qu'en partant de dérivés où existait déjà le groupement nitré. C'est pour cette raison que nous avons été amenés à étudier l'action des organométalliques sur les anhydrides nitrophtaliques. Des essais préliminaires faits avec les organomagnésiens nous ont

montré que le groupement NO_2 donne naissance à des produits complexes de réduction qu'il n'est pas possible d'identifier.

Par contre si on s'adresse aux organozinciques ou mieux aux organocadmiens, on isole avec de bons rendements l'acide cétone nitré.

Dans chaque cas la théorie laisse prévoir la formation de deux acides cétones isomères. Nous nous sommes attachés à



identifier les isomères obtenus et à préciser leur pourcentage relatif.

Ces acides nitrés constituaient une étape intermédiaire dans la préparation des amino-alcoyl phthalides. Deux d'entre eux, (II) et (III), ont pu

être transformés respectivement en amino-4 méthyl-3 phthalide (IV) et amino-6 méthyl-3 phthalide (V).

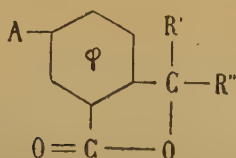
Les deux autres acides nitro-acétylbenzoïques se produisent en quantité trop faible pour permettre de synthétiser les amino-méthyl phthalides correspondants.

Plusieurs réactions ont été effectuées parallèlement avec les zinciques et les cadmiens ; les rendements dans les différents cas étudiés font ressortir un avantage certain pour les cadmiens. Ces derniers étant moins connus nous avons essayé de préciser le mieux possible la nature des produits isolés dans leur action et nous avons tenté de généraliser le procédé.

Cette synthèse s'est montrée une méthode pratique pour la préparation des dérivés nitrés des acides ortho-acétylbenzoïques et ortho-benzoylbenzoïques. Elle fera l'objet des chapitres II et III de cette seconde partie.

CHAPITRE PREMIER

PRÉPARATION DES PHTALIDES A SUBSTITUTION DISSYMMÉTRIQUE EN 3



Généralités. — Le méthyl-3 phtalide ($\text{R}' = \text{H}$, $\text{R}'' = \text{CH}_3$), ses homologues supérieurs (1), ainsi que les diméthyl, diéthyl et diphenylphthalides (2) sont bien connus. Mais on n'avait pas réalisé de synthèse générale conduisant aux phthalides substitués en 3 par des radicaux alcoyles différents. Nous avons pu obtenir ces phthalides en préparant d'abord les acides ortho-acylbenzoïques par l'action d'un organocadmien sur l'anhydride phtalique. Il suffit ensuite d'appliquer la réaction de Grignard aux acides cétones obtenus. Cette méthode est plus générale que celle consistant à passer par l'intermédiaire des acides benzoïlbenzoïques préparés par synthèse de Friedel et Crafts, car cette dernière n'est pas applicable en série aliphatique. Les phthalides dissymétriques ont toujours un point de fusion plus bas que les dérivés symétriques correspondants; la stabilité de leur cycle est intermédiaire entre celle de ces derniers.

Le méthyl-3 éthyl-3 phtalide a pu être nitré : il donne un seul dérivé. Nous avons attribué à celui-ci la structure du

nitro-6 méthyl-3 éthyl-3 phtalide par analogie avec le phtalide et les dialcoylphtalides. Ses propriétés et celles du dérivé aminé sont d'ailleurs caractéristiques des composés substitués en 6.

Nous avons par ailleurs montré que les trois nitro-6 dialcoyl-3 phtalides sont facilement réduits en aminophtalides par le sulfhydrate d'ammonium en milieu alcoolique.

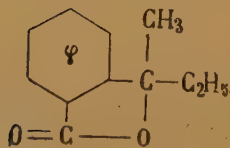
I. — PRÉPARATION DES DIALCOYLPHTALIDES SUBSTITUÉS DISSYMMÉTRIQUES

Les acides o-acétylbenzoïque et o-propionylbenzoïque intermédiaires dans cette préparation ont été obtenus par la méthode de de Benneville (3).

Acide ortho acétylbenzoïque. — On fait un magnésien avec 19 g. de magnésium et 100 g. de bromure de méthyle. On refroidit au mélange glace-sel puis on ajoute 85 g. de chlorure de cadmium. Après décomposition complète du magnésien on ajoute peu à peu 60 g. d'anhydride phtalique finement pulvérisé. On termine en chauffant pendant 1 heure au bain-marie. Après hydrolyse, extraction à CO_3Na_2 , précipitation et cristallisation, on isole 30 g. d'acide o-acétylbenzoïque.

Acide ortho propionylbenzoïque. — On le prépare d'une façon analogue à partir de 7,3 g. de magnésium, 43 g. de bromure d'éthyle, 31,2 g. de chlorure de cadmium et 23 g. d'anhydride phtalique. On obtient 13,9 g. d'acide ortho propionylbenzoïque fondant à : 97° .

Méthyl-3 éthyl-3 phtalide. — Dans un ballon de 1 litre à 3 tubulures muni d'un agitateur mécanique et surmonté d'un réfrigérant on prépare l'iodure de méthylmagnésium en traitant 9,15 g. de magnésium par 60 g. de CH_3I . On laisse tomber goutte à goutte dans le mélange et en agitant



13,9 g. d'acide o-propionylbenzoïque dissous dans l'éther. La réaction est violente, il y a formation d'un précipité jaunâtre avec projections. L'addition demande environ 30 minutes. On termine en chauffant quelque temps au bain-marie. On hydrolyse à la manière habituelle par 300 cc. d'acide chlorhydrique dilué. La couche étherée est lavée à l'eau, puis au CO_3Na_2 ; la liqueur carbonatée ne précipite pas par acidification, ce qui montre que tout l'acide cétone est entré en réaction.

La solution étherée est séchée sur SO_4Na_2 et l'éther est chassé par distillation. Il reste au fond du ballon une huile très faiblement colorée. Cette huile est soumise à la rectification ; après élimination des fractions de tête, on recueille 10,2 g. de méthyl-éthylphtalide passant à 154-156° sous 17 mm. Il est soluble dans l'éther, le benzène et l'alcool chaud et insoluble dans l'eau.

Analyse. — Trouvé % : C, 74,78, 75,21 ; H, 6,99, 6,99, Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 74,97 ; H, 6,86.

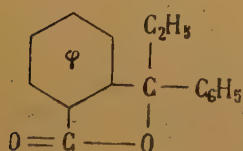
Méthyl-3 phényl-3 phtalide. — On le prépare d'une façon analogue en faisant réagir sur le bromure de phényl magnésium l'acide o-acétylbenzoïque. Le bromure de phénylmagnésium, obtenu à partir de 2 g. de magnésium et 15 g. de bromobenzène, est additionné de 4 g. d'acide cétone dissous dans 100 cc. d'éther. Il se forme un précipité blanc disparaissant par agitation. On continue le chauffage pendant 30 minutes, puis on hydrolyse. Après évaporation de l'éther on distille le résidu sous vide. La fraction médiane est recristallisée dans l'alcool à 95°.

Le méthyl-3 phényl-3 phtalide obtenu fond à 80-81°.

Ce phtalide avait déjà été obtenu dans l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur l'o-benzoylbenzoate d'éthyle. On indique : F, 76° (4), F, 78-81° (5).

Ethyl-3 phényl-3 phtalide ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$).

— On prépare le bromure de phénylmagnésium avec 1,5 g. de magnésium et 11 g. de bromobenzène. On y ajoute 3 g. d'acide ortho-propionylbenzoïque dissous dans l'éther. Après traitement habituel



le résidu étheré est dissous dans l'alcool et abandonné à une cristallisation très lente. Au bout de plusieurs semaines le phtalide cristallise en plaquettes transparentes. Il fond à 47°.

Analyse. — Trouvé % : C, 80,74, 80,48 ; H, 5,88, 5,85.
Calculé % : C, 80,65 ; H, 5,92.

II. — PRÉPARATION DE QUELQUES DÉRIVÉS SUBSTITUÉS DANS LE NOYAU DES PHTALIDES DIALCOYLÉS

Afin de caractériser le méthyl-3 éthyl-3 phtalide obtenu au § I nous avons préparé quelques dérivés de substitution dans le noyau.

Ceci nous a conduit à mettre au point une méthode de réduction des trois dérivés nitrés correspondants.

Nitro-6 méthyl-3 éthyl-3 phtalide ($C_{11}H_{11}O_4N$). — On ajoute peu à peu 22 cc. d'acide azotique fumant à 3,7 g. de méthyl-éthyl phtalide refroidi dans la glace. Le mélange est abandonné pendant 2 heures à la température du laboratoire. On verse ensuite dans 125 cc. d'eau glacée. Le dérivé nitré précipite sous forme d'une huile qui prend en masse presque immédiatement. On recristallise dans l'alcool à 75 %.

Le nitro-6 méthyl-3 éthyl-3 phtalide fond à 97°.

Analyse. — Trouvé. % : C, 60,02 ; H, 4,87 ; N, 6,39.
Calculé % : C, 59,72 ; H, 5,01 ; N, 6,53.

Amino-6 diméthyl-3-3 phtalide. — Le diméthylphtalide nécessaire à cette préparation est obtenu avec un rendement presque quantitatif par action de l'iodure de méthylmagnésium sur l'anhydride phtalique. Le dérivé nitré intermédiaire est préparé selon Teppema (1). On dissout 5,5 g. de nitrodiméthyl phtalide dans 150 cc. d'alcool à 95°. On y ajoute 10 cc. d'ammoniaque concentrée et on fait barboter un courant de SH_2 dans la solution tiède pendant 2 heures. On porte ensuite à l'ébullition ; du soufre précipite, on filtre et évapore l'alcool.

On reprend le résidu par 50 cc. de ClH dilué et on neutralise par HONa . On recristallise d'un mélange hydro-alcoolique riche en eau. Rendement : 63 % F. : 116° . Teppema avait obtenu ce dérivé en réduisant par le fer et l'acide acétique et indique F. : 115° . Cette dernière méthode donne un rendement très faible.

Amino-6 diéthyl-3-3 phtalide. — Nous l'avons obtenu selon une méthode calquée sur la précédente. Rendement : 87 % en produit fondant à $160-161^\circ$. La réduction par le fer et l'acide acétique donne un rendement très faible.

Amino-6 méthyl-3 éthyl-3 phtalide ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$). — Cette amine se prépare d'une façon analogue à celle de ses deux homologues en réduisant le dérivé nitré. Elle cristallise lentement d'une solution alcoolique en fins cristaux légèrement bruns. Elle peut être décolorée sur noir et fond alors à : $85-86^\circ$.

Analyse. — Trouvé % : N, 7,35. Calculé % : N, 7,33.

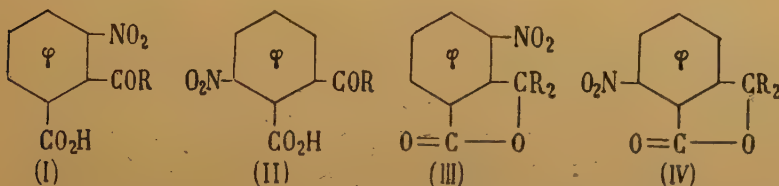
Bibliographie

- (1) TEPPEMA. — *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **42**, 31 (1923) ; TASMAN. — *Ibid.*, **46**, 653 (1927).
 - (2) BAUER. — *Ber*, **37**, 735 (1904).
 - (3) DE BENNEVILLE. — *Journ. Org. Chem.*, **6**, 462-469 (1941).
 - (4) OSTERSETZER. — *Monatsh*, **34**, 796 (1913).
 - (5) BERGMANN. — *Journ. Org. Chem.*, **4**, 13 (1939).
-

CHAPITRE II

ACTION DES ORGANOZINCIQUES ET DES ORGANOCADMIENS SUR L'ANHYDRIDE NITRO-3 PHTALIQUE

L'action d'un organométallique sur l'anhydride nitro-3 phtalique peut théoriquement conduire à quatre dérivés : deux acides cétones (I et II) et deux lactones (III et IV) isomères.



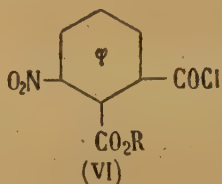
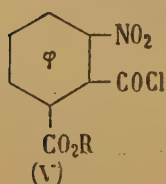
Mais il faut tenir compte également des possibilités de réduction ou d'addition sur le groupement nitré. On doit particulièrement s'attendre à cette éventualité pour des organométalliques particulièrement actifs comme les magnésiens. La nature des composés attendus devient alors extrêmement complexe. De fait, des essais préliminaires tentés dans l'action de l'iodure de méthylmagnésium ne nous ont pas permis d'isoler de corps purs dans la réaction.

Par contre en nous adressant au zinciques ou aux cadmiens nous avons pu isoler comme produit principal l'acide cétone

nitré (I) ou (II) et dans quelques cas de petites quantités de lactones.

Quant au pourcentage relatif des isomères (I) et (II) isolés dans la réaction il est très nettement orienté en faveur du dérivé (I) si $R = CH_3$ ou C_6H_5 . Nous indiquerons dans la troisième partie de ce travail l'interprétation que nous proposons pour expliquer ce résultat.

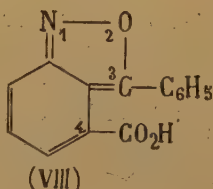
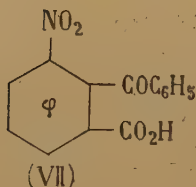
Les acides nitro-benzoylbenzoïques avaient été obtenus, avec de très mauvais rendements d'ailleurs, par Lawrance dans la synthèse de Friedel et Crafts ; les rendements obtenus à partir des cadmiens sont bien supérieurs. D'autre part la structure indiquée par Lawrance (1) pour les deux isomères est erronée ; cet auteur déduisait ses structures, d'une syn-



thèse directe faite en partant des chlorures d'acides esters (V) ou (VI) $R = C_2H_5$. Hayashi (2) et ses collaborateurs reprennent cette synthèse en partant des chlorures d'esters mé-

thyliques et arrivent à des conclusions inverses. Il était difficile d'obtenir une certitude absolue en partant de V et VI, en effet nous avons pu observer que ces chlorures sont extrêmement instables et se transforment très facilement en anhydride. Il est caractéristique à cet égard que (VI), avec $R = CH_3$, donne naissance aux deux acides cétones isomères, par suite sans doute d'une transformation partielle en anhy-

dride. Par contre, nous avons pu transformer l'acide (VII) en phényl-3 carboxy-4 anthranile (VIII) et cette synthèse ne laisse aucun doute sur l'identité de (VII).



Quant aux acides cétones où $R = CH_3$, ils n'étaient pas accessibles par réaction de Friedel et Crafts et l'action des organo-

cadmiens se révèle dans ce cas particulièrement utile. Il faut toutefois noter que si $R = C_2H_5$ on n'obtient qu'une huile pratiquement incristallisable.

Les acides cétones isolés ont été caractérisés par leurs esters ou leurs amides. Traités par l'hydrazine ils donnent des phthalazones, mais, dans ce cas, la réaction est souvent compliquée par l'action réductrice de l'hydrazine sur le groupe NO_2 et on aboutit à un mélange de nitro et d'amino phthalazones.

I. — ACTION DE L'IODURE DE MÉTHYLMAGNÉSIUM SUR L'ANHYDRIDE NITRO-3 PHTALIQUE

Nous avons fait plusieurs essais en solution étherée ou benzénique avec des proportions variables d'anhydride. Si l'on opère avec un excès de magnésium, le produit principal de la réaction est constitué par une résine brune, visqueuse, neutre, incristallisable et indistillable. Avec un moindre excès on obtient également une fraction acide peu abondante sans possibilité d'isolement de corps purs.

II. — ACTION DE L'IODURE DE MÉTHYLZINC SUR L'ANHYDRIDE NITRO-3 PHTALIQUE

On prépare l'iodure de méthylmagnésium au moyen de 4,8 g. de Mg. et 35 g. de CH_3I . Le ballon étant refroidi dans la glace on ajoute lentement une solution de 27,3 g. de chlorure de zinc, fraîchement fondu, dans 30 g. d'éther anhydre. Après chauffage au bain-marie on verse 92 g. de toluène sec ; puis on chasse l'éther sous vide à 25° jusqu'à commencement de départ du toluène. On ajoute alors, peu à peu, par une tubulure latérale, en évitant les rentrées d'humidité, 19,3 g. d'anhydride nitro-3 phtalique finement pulvérisé. La réaction est assez vive, toutefois il est bon d'agiter de temps en temps car il se forme un abondant précipité d'aspect huileux empêchant le contact du liquide avec l'anhydride nouvellement ajouté. On abandonne au bain-marie pendant 1 heure puis hydrolyse

par l'eau acide. La couche toluénique est extraite à CO_3Na_2 . La solution carbonatée obtenue est ensuite acidifiée avec précaution en refroidissant. Il se forme un précipité huileux qui ne tarde pas à cristalliser. Ce précipité séché pèse 8 g. et donne après recristallisation d'un mélange hydroalcoolique 6,5 g. d'acide nitro-3 acétyl-2 benzoïque. Cet acide fond à 160° et est identique à celui obtenu ci-après dans l'action du diméthylcadmium.

La solution toluénique est évaporée et on abandonne le résidu à la cristallisation. Au bout de quelques jours il s'est formé quelques plaquettes cristallines (0,2 g.) fondant aux environs de 130° . Recristallisé dans l'eau ce produit neutre fond à 139° , c'est le nitro-4 diméthyl-3-3 phtalide. Les eaux mères aqueuses laissent déposer à la longue de l'acide nitro-3 phtalique (4 g.) provenant de l'hydrolyse de l'anhydride non transformé.

III. — ACTION DU DIMÉTHYLCADMIUM SUR L'ANHYDRIDE NITRO-3 PHTALIQUE

Dans l'action du diméthylcadmium sur l'anhydride nitro-3 phtalique Wang (3) a obtenu l'acide nitro-3 acétyl-2 benzoïque avec un rendement de 29 %. Des essais préliminaires nous ont montré que ces faibles rendements étaient en partie dûs à une réaction incomplète du cadmien sur l'anhydride nitrophtalique. Cet anhydride est en effet très peu soluble dans l'éther et le benzène et il faut l'ajouter à l'état solide. Au contact du réactif l'anhydride réagit immédiatement mais il se recouvre en même temps d'une couche huileuse empêchant une attaque ultérieure. Il est indispensable d'ajouter l'anhydride très finement pulvérisé et d'opérer sous une agitation énergique pour désagréger les grumeaux enrobés dans la couche huileuse.

La réaction est conduite jusqu'à la fin dans un ballon de 1 litre à 3 tubulures. La tubulure centrale est équipée d'un agitateur mécanique à joint de mercure. L'une des tubulures latérales est adaptée à un bon réfrigérant coudé traversé par une ampoule à brome. La deuxième tubulure servira à introduire les réactifs solides au cours de l'opération. On prépare

d'abord le bromure de méthylmagnésium avec 9,6 g. de magnésium et 50 g. de bromure de méthyle préalablement refroidi et dissous dans l'éther. On entoure le ballon d'un mélange réfrigérant et on ajoute peu à peu 45 g. de chlorure de cadmium séché et finement pulvérisé. Lorsque tout le chlorure de cadmium a été introduit on met l'agitateur en marche et on chauffe au bain-marie pendant 3/4 d'heure de façon à compléter la double décomposition. On arrête le chauffage et refroidit le ballon entre 25 et 30°. Il est indiqué d'ajouter alors l'anhydride nitrophthalique sans refroidir plus énergiquement, malgré les pertes inévitables d'éther, car à cette température la réaction est plus vive et l'anhydride a moins tendance à s'agglomérer en grumeaux. L'anhydride (30 g.) est ajouté peu à peu par fraction de 1 à 2 g. et on complète la réaction en continuant le chauffage pendant une heure.

On procède à l'hydrolyse dans le ballon à réaction avec 400 cc. de SO_4H_2 à 10 % en maintenant l'agitation. Si la réaction a été bien conduite on ne retrouve pas trace d'anhydride nitro-3 phthalique ; sinon l'anhydride flotte entre les deux couches et on l'élimine par filtration. Après décantation la couche éthérée est extraite en deux fois par 200 cc. de CO_3Na_2 à 10 %.

La solution carbonatée est alors refroidie dans le mélange glace-sel et on l'acidifie en versant l'acide sulfurique très lentement à des intervalles de plusieurs heures. L'acide précipite peu à peu. Après deux recristallisations dans un mélange hydroalcoolique riche en eau on obtient 17,3 g. d'acide nitro-3 acétyl-2 benzoïque fondant à 160°, Wang donne 160° (Rdt : 53 %).

Après quelques jours de repos les eaux mères abandonnent une huile brune cristallisant par frottement. Les cristaux obtenus (1,7 g.) fondent à 142-146° ; si on les mélange avec F. 160° on obtient un abaissement du point de fusion. Un dosage acidimétrique fait sur ces cristaux indique un poids moléculaire de 208. Ces remarques conduisent à penser que cette portion doit être constituée d'un mélange de l'acide fondant à 160° et de l'autre isomère attendu. Toutefois nous

n'avons pu isoler ce dernier à l'état pur malgré des essais de cristallisation ou d'estérification fractionnée.

La solution étherée, après évaporation de l'éther laisse un faible résidu neutre d'où on isole environ 0,1 g. de nitro-4 diméthyl-3-3 phtalide.

Structure de l'acide nitro-3 acétyl-2 benzoïque. — Wang, en transformant cet acide en méthyl-3 carboxy-4 anthranile avait prouvé que le groupement NO_2 se trouve en ortho du groupement acétyle. Deux faits nouveaux confirment cette structure : cet acide s'estérifie facilement et, d'autre part, si on le réduit par la poudre de zinc il conduit à un aminophtalide dont les propriétés sont celles de l'amino-4 méthyl-3 phtalide. En effet l'hydrolyse alcaline du méthyl-3 et de l'amino-4 méthyl-3 phtalide conduite dans les conditions où nous l'exposons plus loin donne, pour les constantes de vitesse : méthyl-3 phtalide : $K_1 = 6,5$; amino-4 méthyl-3

phtalide : $K_2 = 3,3$: $\frac{K_1}{K_2} = 1,97$. Dans les mêmes conditions

nous avons : $\frac{K \text{ phtalide}}{K \text{ amino-4 phtalide}} = 1,38$ alors que :

$\frac{K \text{ phtalide}}{K \text{ amino-7 phtalide}} = 19,5$.

DÉRIVÉS DE L'ACIDE NITRO-3 ACÉTYL-2 BENZOÏQUE

Ester méthylique ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_5\text{N}$). — On dissout 2 g. d'acide dans 8 cc. d'alcool méthylique et on chauffe 30 minutes à reflux, en faisant passer bulle à bulle dans le mélange un courant de ClH sec. L'ester est précipité par l'eau et recristallisé dans l'alcool méthylique ; il forme de fines aiguilles s'agglomérant en losanges et fondant à $81^\circ,5$.

Analyse. — Trouvé : C, 53,75, 53,55 ; H, 4,07, 4,02. Calculé % : C, 53,81 ; H, 4,06.

Ester éthylique ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}$). — Préparé d'une façon ana-

logue à l'ester méthylique. Après recristallisation dans l'alcool éthylique on obtient de très jolis cristaux prismatiques fondant à 67°5.

Analyse. — Trouvé % : C, 55,71, 55,68 ; H, 4,62, 4,78. Calculé % : C, 55,69 ; H, 4,67.

Amide ($C_9H_8O_4N_2$). — L'acide (2 g.) est d'abord transformé en chlorure par chauffage avec 5 cc. de $SOCl_2$ pendant 2 h. On chasse ensuite l'excès de chlorure de thionyle et on ajoute au résidu un excès d'ammoniaque concentrée. On porte à l'ébullition la solution ammoniacale jusqu'à dissolution du précipité. Par refroidissement le mélange abandonne de fines aiguilles fondant vers 180°. Ces aiguilles, recristallisées deux fois dans l'alcool à 95°, donnent 0,9 g. d'amide fondant à 187-190°. Après fusion l'amide se transforme en une résine brune. Elle rougit à l'air.

Analyse. — Trouvé % : C, 52,28, 52,08 ; H, 4,06, 3,98 ; N, 13,60, 13,41. Calculé % : C, 51,92 ; H, 3,87 ; N, 13,46.

Phtalazone. — Si on porte au B. M. 1 g. d'acide et 1 cc. d'hydrate d'hydrazine à 85 % on obtient, après refroidissement, des cristaux blancs. Ces cristaux dissous à chaud dans le nitrobenzène se déshydratent et la solution obtenue laisse déposer, par refroidissement, de fines aiguilles blanches. Lavées à l'éther et séchées ces aiguilles fondent à 282°. L'analyse donne : N % : 19,95, 20,09. Calculé pour $C_9H_7O_3N_3$ N % : 20,48.

Amino-4 méthyl-3 phtalide. — L'acide nitro-3 acétyl-2 benzoïque (7,5 g.) est réduit suivant la méthode de Wang par le mélange (Zn + ClH) en milieu alcoolique. On ajoute alors au mélange un peu de $HONa$ 5N, puis on termine la neutralisation très exactement par CO_3Na_2 : l'amino-4 phtalide précipite ; recristallisé dans l'eau il fond à : 125-126° (Wang donne 121-124°). On récupère encore un peu de phtalide en ajoutant au filtrat une solution saturée d'acétate de sodium et abandonnant le mélange pendant une nuit à 0°. Rdt : 2 g.

IV. — ACTION DU BROMURE D'ÉTHYLZINC ET DU DIÉTHYLCADMIUM
SUR L'ANHYDRIDE NITRO-3 PHTALIQUE

Bromure d'éthylzinc. — Le bromure d'éthylzinc est préparé à la manière habituelle avec 4,8 g. de magnésium, 25 g. de bromure d'éthyle et 27,3 g. de Cl_2Zn dissous dans 30 g. d'éther. Après reprise au toluène et évaporation de l'éther on ajoute au mélange 38 g. d'anhydride nitro-3 phtalique pulvérisé. On maintient le mélange à 100° pendant 3 heures en agitant.

Après hydrolyse on extrait la couche toluénique à CO_3Na_2 . L'extrait carbonaté est acidifié avec précaution à des intervalles de plusieurs heures. Il précipite une huile brune acide (8 g.) se transformant au bout de plusieurs mois en une résine solide amorphe. Nous avons tenté vainement d'obtenir à partir de cette huile un produit défini par de nombreux essais de cristallisation dans les solvants usuels avec ou sans décoloration sur noir animal ; seule une cristallisation très lente dans l'acide acétique nous a permis d'obtenir quelques cristaux fondant vers 155° . Dosage acidimétrique de cette portion acide $M = 230$; calculé pour l'acide nitropropionyl benzoïque ; $M = 223$.

La solution toluénique évaporée laisse un résidu huileux (3 g.) également incristallisable. Les eaux mères aqueuses abandonnent à la longue des cristaux colorés constitués essentiellement d'acide nitro-3 phtalique résultant de l'hydrolyse de l'anhydride n'ayant pas réagi.

Diéthylcadmium. — L'action du diéthylcadmium sur l'anhydride nitro-3 phtalique a été essayée dans les conditions suivantes :

Essai I : Mg. 7,3 g. ; $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$: 44 g. ; Cl_2Cd : 33 g. ; anhydride nitro-3 phtalique : 33 g. Milieu étheré. Chauffage avec agitation pendant 2 h. 30.

Essai II : Mg. 7,3 g. ; $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$: 44 g. ; Cl_2Cd : 33 g. ; anhydride nitro-3 phtalique : 15 g. Chauffage avec agitation pendant 1 heure.

Essai III : Même proportion que dans I mais après préparation du cadmien, on chasse l'éther et le remplace par du benzène anhydre.

Essai IV : Même proportion que dans II, mais en présence du benzène.

Au cours de ces différents essais nous avons toujours observé l'apparition d'une coloration rouge par addition de l'anhydride nitré. Après hydrolyse on retrouve une fraction plus ou moins importante d'anhydride non transformé. L'extrait de la couche étherée ou benzénique par CO_3Na_2 donne, après acidification, une huile brune (30 % environ dans l'essai I), l'évaporation de l'éther ou du toluène, après extraction laisse un résidu huileux (5 % dans l'essai I).

L'huile acide a un indice d'acidité très légèrement supérieur à celui de l'acide nitropropionylbenzoïque, elle est pratiquement incristallisable dans les solvants usuels et charbonne si on la soumet à une distillation sous vide poussé.

V. — ACTION DU DIPHÉNYLCADMIUM SUR L'ANHYDRIDE NITRO-3 PHTALIQUE

Acide nitro-3 benzoyl-2 benzoïque. — Dans un ballon de 2 litres à 3 tubulures on prépare le diphénylcadmium avec 9,6 g. de Mg., 78 g. de $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$ et 45 g. de Cl_2Cd par une méthode analogue à celle décrite au § III pour la préparation du diméthylcadmium. On ajoute alors peu à peu 30 g. d'anhydride nitro-3 phtalique finement pulvérisé sous bonne agitation. Lorsque tout l'anhydride est ajouté, on porte le mélange à l'ébullition pendant 2 heures en maintenant une agitation énergique. Après hydrolyse et décantation, la couche étherée est lavée et abandonnée pendant une nuit ; cette couche laisse déposer directement 5,8 g. d'acide nitro-3 benzoyl-2 benzoïque fondant à $225-226^\circ$. Après séparation des cristaux on extrait la couche étherée à CO_3Na_2 ; l'extrait carbonaté est acidifié avec précaution ; il précipite une masse gommeuse légèrement brune qui ne tarde pas à cristalliser (33 g.) On dissout ces 33 g. dans 35 cc. d'acide acétique bouil-

lant ; par refroidissement on isole 15,1 g. d'acide fondant à 222-223°. Les fractions (F. 225-226°) et (F. 222-223°) sont recristallisées dans l'acide acétique et donnent 18,9 g. d'acide nitro-3 benzoyl-2 benzoïque fondant à 237°. Le résidu acétique est formé essentiellement d'un mélange des deux isomères possibles mais il est difficile d'isoler de ce mélange l'acide nitro-6 benzoyl-2 benzoïque à l'état pur ; à cet effet nous avons essayé sans résultat une estérification partielle ; toutefois des cristallisations répétées dans l'acide acétique et l'alcool dilué ont fourni environ 0,5 g. d'acide fondant à 157-159° identique à l'acide nitro-6 benzoyl-2 benzoïque obtenu dans l'action du diphenylzinc.

Produit neutre. — La solution étherée, après évaporation, laisse un résidu (3 g.) fondant à 61-65°. Ce produit neutre ne donne pas de réaction positive dans la recherche de NO_2 : il est constitué essentiellement par du diphenyle.

Etablissement de la structure de l'acide F. 237° — *phényl-3 carboxy-4 anthranile* ($\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$). — L'acide F. 237° (3 g.) est ajouté en petites portions à une solution de 18 g. de chlorure stanneux dans 45 cc. d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est agité mécaniquement pendant environ une heure ; on refroidit le mélange et filtre. Le précipité se présente sous forme d'une poudre très légèrement jaunâtre fondant vers 220° ; après recristallisation dans l'acide acétique au 1/2 on obtient des plaquettes nacrées fondant à 225°.

Dosage acidimétrique : P. M. trouvé 237 ; calculé 239.

Analyse. — Trouvé % : C, 70,41, 70,58 ; H, 3,87, 3,96 ; N, 5,92, 5,69. Calculé % : C, 70,28 ; H, 3,79 ; N, 5,86.

Cet acide a les propriétés d'un anthranile, mais ne présente aucune propriété d'un acide cétone ou d'un phtalide aminé (il ne donne pas de chlorhydrate, il est insoluble dans les acides). Sa formation ne peut s'expliquer que si les groupes NO_2 et COC_6H_5 de F. 237° sont en ortho.

Dérivés de l'acide nitro-3 benzoyl-2 benzoïque. — Cet acide a pu être transformé en quelques dérivés caractéristiques.

Ester méthylique ($C_{15}H_{11}O_5N$). — 2 g. d'acide sont dissous dans 12 cc. de méthanol et on porte le mélange pendant 1 heure à l'ébullition tout en y faisant barboter un courant de ClH sec. On verse ensuite dans 100 cc. d'eau, lave le précipité à CO_3Na_2 et le recristallise dans le méthanol. L'ester cristallise en très fines plaquettes brillantes et fond à 122° .

Analyse. — Trouvé % : C, 63,13, 63,07 ; H, 3,90, 3,78. Calculé % : C, 63,16 ; H, 3,89.

Ester éthylique ($C_{16}H_{13}O_5N$). — Si on fait barboter pendant 1 heure un courant de ClH sec dans un mélange de 2 g. d'acide et 10 cc. d'éthanol on obtient, après traitement habituel, 1,1 g. d'ester éthylique, mais il reste 0,8 g. d'acide non transformé. L'ester cristallise en aiguilles et fond à 88° .

Analyse. — Trouvé % : C, 64,30, 64,35 ; H, 4,38, 4,38. Calculé % : C, 64,21 ; H, 4,38.

Phtalazone ? — 1 g. d'acide est traité par 1 cc. d'hydrate d'hydrazine à 85 % au bain-marie bouillant. Après quelques minutes de chauffage la solution obtenue laisse déposer un précipité jaunâtre qui augmente en prolongeant le chauffage. Au bout d'une demi-heure on reprend la masse par l'eau, filtre et recristallise le précipité dans le nitrobenzène. Le produit obtenu fond à $303-305^\circ$ (Maq). Des dosages d'azote effectués sur ce produit par la méthode de Zimmermann ont donné N : 13,93, 15,76, 15,01, 13,70, 14,53, 14,69. Calculé % : N, 15,73. La présence possible d'aminophtalazone n'explique pas les faibles valeurs obtenues (1).

VI. — ACTION DU BROMURE DE PHÉNYLZINC SUR L'ANHYDRIDE NITRO-3 PHTALIQUE

Acide nitro-6 benzoyl-2 benzoïque. — On prépare le bromure de phénylzinc avec 4,8 g. de Mg, 35 g. de bromobenzène et 27,3 g. de Cl_2Zn en solution étherée. On ajoute 100 g. de toluène et chasse l'éther ; puis on verse dans le mélange 38 g. d'anhydride finement pulvérisé. A 100° il n'y

(1) Voir Note 1, p. 88.

a pas de réaction apparente. L'anhydride ne semble être attaqué que dans le toluène bouillant. On maintient l'ébullition pendant 3 heures en agitant. On hydrolyse ensuite avec ClH 0,5 N et filtre le mélange. On recueille sur le filtre 20 g. d'anhydride n'ayant pas réagi. Après décantation la couche toluénique est extraite à CO_3Na_2 et évaporée ; elle laisse un résidu neutre (2 g.) qui donne après plusieurs décolorations et cristallisations de fines plaquettes enrobées d'huile. Ce produit neutre a un point de fusion peu net et est sans doute constitué par un mélange de nitro-4 et de nitro-7 diphényl phthalides souillés de diphényle.

La solution carbonatée est acidifiée ; il précipite une substance acide gommeuse (12 g.) ; on l'extract par l'acide acétique à 80 % bouillant. Le résidu (1 g.), après 2 recrystallisations dans l'alcool, donne environ 0,5 g. d'acide nitro-3 benzoyl-2 benzoïque fondant à $225-226^\circ$. La solution acétique abandonne après plusieurs jours 8 g. d'un composé acide fondant vers $155-160^\circ$; une deuxième recrystallisation dans l'acide acétique dilué donne un acide nitrobenzoyl benzoïque fondant à $159-160^\circ$. Un acide identique avait été obtenu par A. Lawrance (1) dans l'action du benzène sur l'anhydride nitro-3 phthalique.

Cet auteur lui attribuait une autre formule : celle de l'acide nitro-3 benzoyl-2 benzoïque. Nous avons établi au § précédent que cette dernière structure correspondait à F. 237° . F. 160° ne peut donc être que l'acide nitro-6 benzoyl-2 benzoïque.

Réduction de l'acide nitro-6 benzoyl-2 benzoïque. — Si on réduit 1 g. de F. 160° par une solution de 5 g. de Cl_2Sn dans 15 cc. de ClH , on isole dans le filtrat un précipité ayant les propriétés d'un chlorhydrate d'amine, mais nous n'avons pas trouvé trace d'anthranile dans cette réduction.

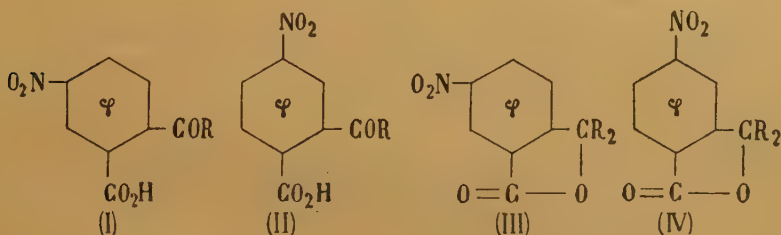
Bibliographie

- (1) LAWRENCE. — *Am. Chem. Soc.*, **42**, 1874 (1920).
- (2) HAYASHI, TURUOKA, MORIKAWA et NAMIKAWA. — *Bull. Chem. Soc. Japan*, **11**, 200 (1936).
- (3) WANG, ISENSEE, GRIFFITH et CHRISTENSEN. — *Am. Chem. Soc.*, **69**, 1909, (1947).

CHAPITRE III

ACTION DES ORGANOCADMIENS SUR L'ANHYDRIDE NITRO-4 PHTALIQUE

L'anhydride nitro-4 phtalique peut entrer en réaction avec les organocadmiens soit par le carbonyle en para, soit par le carbonyle en méta.



Si on néglige les possibilités de réduction du groupe nitré, la théorie prévoit la formation de deux acides cétones nitrés (I) et (II) et deux phtalides (III) et (IV). Nous avons étudié successivement l'action du diméthyl, du diéthyl et du diphénylcadmium ; le diméthyl et le diphénylcadmium donnent surtout le dérivé (I) $\text{R} = \text{CH}_3$ et C_6H_5 et comme produit secondaire (II) et (III) ; mais le diéthylcadmium conduit à une huile acide incristallisable et un faible résidu neutre. Dans ce dernier cas, toutes nos tentatives pour isoler un acide cétone nitré cristallisé ont été infructueuses, on retrouve ici une difficulté analogue à celle que nous avons déjà signalée pour l'anhydride nitro-3 phtalique.

La structure de (I) avec $R = CH_3$ a été déterminée en réduisant ce composé à l'état d' amino-6 méthyl-3 phtalide ; cette lactone a pu être obtenue par une autre voie d'après la suite de transformation : phtalide $\rightarrow$ bromo-3 phtalide $\rightarrow$ acide aldéhyde orthophtalique $\rightarrow$ méthyl-3 phtalide $\rightarrow$ nitro-6 méthyl-3 phtalide $\rightarrow$ amino-6 méthyl-3 phtalide. Les deux aminophtalides sont identiques ; ils conduisent en particulier au même dérivé acétaminé, et cette synthèse directe ne laisse aucun doute sur la structure de l'acide nitroacétyl benzoïque de départ.

(I) et (II) avec $R = C_6H_5$ avaient déjà été obtenus par Rainer (1) et par Lawrance (2) dans une synthèse de Friedel et Crafts. La structure de (II) ($R = C_6H_5$) avait été établie par Kliegl (3) ; cet auteur se base sur le fait qu'il obtient (II) par oxydation du nitro-2 phényl-9 fluorène ; nous n'avons trouvé aucun fait expérimental en désaccord avec la constitution indiquée par ces auteurs.

La synthèse aux organocadmiens donne des rendements très supérieurs à ceux indiqués par les auteurs précédents dans la synthèse de Friedel et Crafts et elle présente toujours l'avantage d'être applicable en série aliphatique.

I. — ACTION DU DIMÉTHYLCADMIUM SUR L'ANHYDRIDE NITRO-4 PHTALIQUE

Mode opératoire. — On prépare d'abord le diméthylcadmium avec 19,2 g. de magnésium, 100 g. de bromure de méthyle et 90 g. de chlorure de cadmium. On ajoute alors peu à peu au mélange 60 g. d'anhydride nitro-4 phtalique en maintenant la température aux environs de 35° ; au cours de cette addition, qui demande à peu près 1 h. 30, il se produit une coloration rose ; la réaction est d'ailleurs plus énergique qu'avec l'anhydride nitro-3 phtalique. On maintient ensuite l'ébullition pendant 2 heures sous agitation énergique. On hydrolyse ensuite avec 400 cc. de SO_4H_2 dilué. Après filtration et décantation la couche étherée est lavée à l'eau puis extraite avec une solution de CO_3Na_2 .

Traitement de la solution carbonatée. — Cette solution, refroidie à 0° est acidifiée avec précaution jusqu'à pH = 2. Il précipite une huile brunâtre qui ne tarde pas à cristalliser. Les cristaux obtenus (32 g.) sont essorés et séchés ; ils fondent alors entre 128 et 135° et sont colorés en brun. On les recristallise deux fois dans l'alcool à 50 % et on isole finalement 26 g. (40 %) d'acide fondant à 143° (1^{er} isomère).

Les eaux mères de précipitation sont alors acidifiées franchement et abandonnées plusieurs jours à la température du laboratoire. Il se sépare d'abord une huile (environ 7 g.), qui cristallise en partie au bout de quelques jours. La partie cristallisée, environ 1,5 g. fond vers 140° ; mais elle donne un abaissement de point de fusion très net, lorsqu'on la mélange à la fraction F. 143° ; c'est un deuxième acide cétone nitré isomère.

La fraction non cristallisée de l'huile se transforme au bout de plusieurs semaines en une masse blanche amorphe de point de fusion peu net, constituée sans doute d'un mélange des deux acides cétones nitrés isomères et d'acide nitro-4 phtalique. Elle donne une réaction positive au sulfate ferreux (recherche de NO₂) ; un dosage acidimétrique effectué sur cette fraction a donné : poids de la substance 0,3606 g., cc. NaOH N/10 versés 20,2 (calculé pour l'acide nitroacétyl benzoïque 17,2, pour l'acide nitro-4 phtalique 34,1).

Traitement de la solution étherée neutre. Nitro-6 diméthyl-3-3 phtalide. — Après évaporation de l'éther, il reste un résidu (3,5 g.) fondant entre 105 et 110° qui donne une réaction positive pour la recherche de NO₂. Par recristallisation fractionnée dans l'alcool on isole d'abord une faible portion fondant au-dessus de 170° qui n'a pas été étudiée. Les eaux mères sont alors précipitées par l'eau et le précipité obtenu est recristallisé d'un mélange éther-éther de pétrole. On isole environ 0,5 g. de *nitro-6 diméthyl-3-3 phtalide* de point de fusion 129-130°. Ce dernier composé a été identifié au nitro-6 diméthyl-3-3 phtalide préparé au chapitre I par nitration directe du diméthyl phtalide (P.F. mél. 131°).

Détermination de la structure de F. 143°. Réduction en

amino-6 méthyl-3 phtalide. — L'analyse et le dosage acidimétrique des deux produits acides indiquaient que l'on avait affaire à deux acides nitro acétylbenzoïques. Pour déterminer leurs structures nous avons tout d'abord essayé une fusion alcaline de F. 143°, cette méthode ne nous a pas permis d'isoler avec certitude les produits de dégradation. Mais on peut réduire F. 143° en amino-6 méthyl-3 phtalide.

2,5 g. de F. 143° sont finement pulvérisés et ajoutés à un mélange de 25 cc. d'alcool et 25 cc. d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est entouré d'un bain de glace et on y ajoute de la poudre de zinc en maintenant une bonne agitation. Après repos de quelques heures on neutralise le mélange d'abord par la soude 5 N puis par CO_3Na_2 et extrait immédiatement l'ensemble à l'éther. Après évaporation de la solution étherée on isole 0,7 g. de fines aiguilles fondant à 126-127°.

Ces aiguilles sont identiques à l'amino-6 méthyl-3 phtalide préparé par synthèse directe (a) (P.F. mél. 126-127°). A titre de comparaison, un mélange d'amino-6 méthyl-3 phtalide (F. 127°) et d'amino-4 méthyl-3 phtalide (F. 125°) fond dès 85°.

Nous avons encore préparé l'acétamino-6 méthyl-3 phtalide soit en partant du dérivé aminé obtenu par réduction de F. 143°, soit en partant de l'amine obtenue par synthèse directe. Dans les deux cas, on obtient un composé fondant à 212°, il n'y a pas non plus d'abaissement pour le point de fusion du mélange.

Acétamino-6 méthyl-3 phtalide ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$). — On ajoute 2 cc. d'anhydride à 0,5 g. d'amino-6 méthyl-3 phtalide et chauffe au bain-marie pendant quelques minutes. On verse dans l'eau, filtre et recristallise le précipité dans un mélange hydroalcoolique. On obtient de fines aiguilles incolores fondant à 212°.

(a) Cet amino-6 méthyl-3 phtalide a été préparé suivant : acide aldéhyde o-phtalique $\rightarrow$ méthyl-3 phtalide (éb. 165°, 5/22 mm.)

$\xrightarrow{\text{NO}_3\text{H}}$ nitro-6 méthyl-3 phtalide $\xrightarrow{\text{sulfhydrate d'ammonium}}$ amino-6 méthyl-3 phtalide. Il fondait à 126°. Tasman (loc. cit.) donne 127°, 5.

Analyse. — Trouvé % : C, 64,55 ; H, 5,65. Calculé % : C, 64,37 ; H, 5,40.

La transformation de l'acide F. 143° en amino-6 méthyl-3 phtalide conduit à attribuer à cet acide la structure de l'acide nitro-5 acétyl-2 benzoïque.

Etude de l'acide nitro-5 acétyl-2 benzoïque ($C_9H_7O_5N$). — Il donne de fins cristaux par cristallisation dans un mélange hydroalcoolique mais on peut l'obtenir en cristaux plus volumineux par cristallisation dans le mélange éther-éther de pétrole.

Dosage acidimétrique. — P. M. trouvé 208. P. M. calculé 209.

Analyse. — Trouvé % : C, 51,24, 51,48 ; H, 3,29, 3,34. Calculé % : C, 51,68 ; H, 3,37.

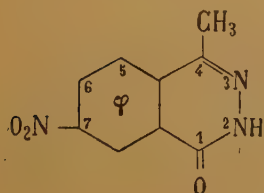
Ester méthylique ($C_{10}H_9O_5N$). — L'acide (2 g.) est mis en solution dans 8 cc. de méthanol absolu et on fait barboter dans le mélange chauffé au bain-marie un courant de ClH gazeux pendant 1 heure. On verse dans l'eau et recristallise le précipité dans le mélange eau-méthanol. L'ester cristallise en aiguilles fondant à 83° (Bain de Hg).

Analyse. — Trouvé % : C, 53,51, 53,64 ; H, 4,16, 4,19. Calculé % : C, 53,81 ; H, 4,06.

Ester éthylique ($C_{11}H_{11}O_5N$). — Préparé d'une façon analogue au précédent. Il cristallise dans un mélange eau-éthanol en paillettes feutrées fondant à 72° (Bain de Hg).

Analyse. — Trouvé % : C, 55,46, 55,64 ; H, 4,62, 4,54. Calculé % : C, 55,69 ; H, 4,67.

Phtalazone : nitro-7 méthyl-4 phtalazone ($C_9H_7O_3N_3$). —



L'acide (1 g.) est dissous dans 1 cc. d'hydrate d'hydrazine. Il se produit une coloration jaune. On porte au bain-marie bouillant, le mélange prend en masse au bout de quelques minutes. On reprend la masse par l'eau, filtre, essore, sèche, recristallise dans

le nitrobenzène et lave les cristaux à l'éther. Les cristaux obtenus sont colorés en jaune et fondent à 283° (Maq.).

Analyse. — Trouvé % : C, 53,04, 53,24 ; H, 3,55, 3,78 ; N, 20,36, 20,47. Calculé % : C, 52,68 ; H, 3,43 ; N, 20,48.

Action de la phénylhydrazine sur l'ester éthylique. — Si on traite au réfrigérant à reflux pendant 1/4 d'heure l'ester éthylique (0,5 g.) par 0,5 g. de phénylhydrazine dissous dans 10 cc. d'alcool et qu'on abandonne ensuite à la température du laboratoire, il apparaît, au bout de quelques heures, un précipité cristallin rouge orangé. Après recristallisation dans l'alcool les cristaux ne présentent pas de point du fusion net, F. $125-130^{\circ}$. L'analyse donne d'ailleurs un excès d'azote : N % 14,1 (Calculé pour $C_{17}H_{17}O_4N_3$, N % 12,8). Il se produit sans doute une cyclisation partielle avec formation de nitro-7 méthyl-4 phényl-2 phthalazone.

Acide nitro-4 acétyl-2 benzoïque ($C_9H_7O_5N$). — La fraction acide fondant vers 140° isolée précédemment est recristallisée dans un mélange éther-éther de pétrole. On obtient ainsi de jolis cristaux fondant à $144-145^{\circ}$.

Dosage acidimétrique. P. M. trouvé 207. Calculé 209.

Analyse. — Trouvé % : C, 51,70, 51,66 ; H, 3,30, 3,49. Calculé % : C, 51,68 ; H, 3,37.

II. — ACTION DU DIÉTHYLCADMIUM SUR L'ANHYDRIDE NITRO-4 PHTALIQUE

On opère à la manière habituelle avec 4,8 g. de magnésium, 29 g. de bromure d'éthyle, 11 g. de chlorure de cadmium et 10 g. d'anhydride nitro-4 phtalique en milieu éthéré. Dès l'addition de l'anhydride il se produit une coloration rouge foncé avec formation d'un précipité de même couleur qui adhère au fond du ballon. Après hydrolyse on isole 3,6 g. d'huile acide brunâtre pratiquement incristallisable et 0,4 g. d'huile neutre.

Un dosage acidimétrique fait sur l'huile acide donne un poids moléculaire de 212.

Un essai parallèle effectué dans le benzène augmente la résinification.

III. — DIPHÉNYLCADMIUM ET ANHYDRIDE NITRO-4 PHTALIQUE

L'organocadmien est d'abord préparé avec 9,6 g. de magnésium, 78,5 g. de bromobenzène et 45 g. de chlorure de cadmium. On ajoute ensuite, par petites portions, au mélange maintenu à 25°, 30 g. d'anhydride nitro-4 phtalique. La solution prend une teinte gris verdâtre et il se forme une masse gommeuse insoluble dans l'éther et adhérent à l'agitateur ; au bout de quelque temps le mélange devient impossible à agiter ; on termine la réaction en chauffant à reflux pendant 1 h. 30.

Après hydrolyse par l'eau acide, on décante, puis on extrait la couche aqueuse à l'éther. On réunit les deux solutions étherées et les lave à l'eau ; on extrait alors la couche étherée avec une solution de CO_3Na_2 .

Solution carbonatée. — On acidifie avec précaution en maintenant le mélange à 4-5°. Il précipite d'abord une huile légèrement brune qui ne tarde pas à cristalliser. Les cristaux sont lavés et séchés ; ils pèsent alors 28 g. On recristallise deux fois dans 75 cc. de méthanol et on recueille une première fraction (16,8 g.) d'acide fondant à 212°.

L'alcool de cristallisation est évaporé. Le résidu a l'aspect d'une huile colorée visqueuse, prenant en masse au bout de quelques jours ; on le décolore deux fois sur noir animal dans l'acide acétique dilué ; il fond alors entre 155 et 160° et conduit à un poids moléculaire de 260. Une dernière recristallisation dans un mélange hydroalcoolique très dilué en alcool donne des paillettes nacrées, légèrement brunes et fondant à 162°.

Résidu étheré neutre. — Après évaporation de l'éther on recueille 2,8 g. de produit neutre fondant à 67-68°. Ce résidu ne donne pas de réaction positive pour la recherche de NO_2 ; c'est du diphenyle (F. 70-71°) provenant de la condensation de l'organométallique. Nous n'avons pas pu mettre en évidence la présence de lactones dans ce résidu neutre.

Etude de l'acide F. 212° : Acide nitro-5 benzoyl-2 benzoïque. — Dosage acidimétrique, P. M. trouvé 270. P. M.

calculé 271. Le point de fusion est celui indiqué par Lawrance et Rainer.

Ester éthylique ($C_{16}H_{13}O_5N$). — Par barbotage de ClH sec dans une solution de 2 g. d'acide dans 8 cc. d'alcool éthylique absolu pendant 1 heure, on obtient 1,4 g. d'ester et on récupère environ 0,4 g. d'acide non transformé. L'ester, recristallisé deux fois dans l'alcool éthylique, forme de fines aiguilles fondant à 86° .

Analyse. — Trouvé % : C, 64,31, 64,02 ; H, 4,37, 4,37. Calculé % : C, 64,21 ; H, 4,38.

Action de l'hydrazine. — On dissout 1 g. d'acide dans 1 cc. d'hydrate d'hydrazine à 85 % et porte le mélange à l'ébullition. Le mélange jaunit et prend en masse au bout de quelques minutes ; il se produit en même temps une effervescence. Le précipité jaune est repris par l'eau, filtré, essoré, séché. Après recristallisation dans le nitrobenzène et lavage à l'éther il fond à $357-359^\circ$ (Maq.) (note 1).

Acide nitro-4 benzoyl-2 benzoïque. — La fraction F. 162° obtenue plus haut donne au dosage acidimétrique P. M. : 266. P. M. calculé pour l'acide nitrobenzoyl-benzoïque : 271.

Nous n'avons isolé à l'état pur que 0,4 g. d'acide fondant à 162° . La synthèse de cet acide et son analyse indiquent qu'il s'agit de l'acide nitro-4 benzoyl-2 benzoïque. Rainer et Lawrance donnent d'ailleurs pour cet acide respectivement : F. $160^\circ,5-161^\circ,5$ et F. $164-5^\circ$.

Bibliographie

- (1) RAINER. — *Monatsh*, **29**, 178 ; **29**, 431 (1908).
- (2) LAWRENCE. — *Loc. cit.*
- (3) KLIEGL. — *Ber.*, **38**, 294 (1905).

(Note 1). — Des analyses effectuées sur ce produit ont donné : C % 69,17, 69, 03 ; H % 4,54, 4,56 ; N % 15,00, 16,54, 16,73, 16,83, 14,72, 15,87. La teneur en C semble indiquer une forte proportion d'aminophthalazone obtenue par réduction du groupe NO_2 (Calculé pour l'amino-7 phényl-4 phthalazone : C 70,9 ; H 4,6 ; N 17,7 ; pour la nitro phthalazone : C 62,9 ; H 3,4 ; N 15,7), mais les dosages d'azote effectués par la méthode de Zimmermann ne donnent pas des résultats cohérents. Par suite du manque de matière nous avons dû suspendre provisoirement l'étude du produit obtenu.

TROISIEME PARTIE

ÉTUDE CINÉTIQUE DE L'HYDROLYSE ALCALINE DES PHTALIDES SUBSTITUÉS. - ESSAI D'INTERPRÉTATION DE L'ENSEMBLE DES RÉSULTATS OBTENUS

CHAPITRE PREMIER

HYDROLYSE ALCALINE DES PHTALIDES

Choix de la méthode expérimentale. — L'étude cinétique de l'hydrolyse alcaline des phtalides peut être abordée expérimentalement, soit par dosage acidimétrique, soit par mesure de conductivité. Tasman (1) a étudié les dérivés 6 en milieu aqueux par dosage acidimétrique en présence de rouge de méthyle ; Hegan et Wolfenden (2) ont repris plus tard quelques mesures de Tasman par une méthode conductimétrique et indiquent une cause d'erreur dans les mesures de Tasman : l'effet tampon, exercé par le sel de sodium de l'acide alcool formé, lors du dosage de la soude en excès.

La méthode conductimétrique est élégante, mais elle est très délicate et n'est pas plus précise que la méthode acidimétrique, si l'on prend soin, dans ce dernier cas, d'opérer avec un indicateur convenable (phtaléine du phénol). Les

résultats que nous avons obtenus avec le phtalide en particulier, concordent à quelque pour cent près avec ceux obtenus par Wolfenden.

L'influence du CO_2 est encore plus gênante dans le dosage physique que dans le dosage acidimétrique ; de plus, la méthode conductimétrique, qui requiert la connaissance exacte de la conductivité au temps zéro et au temps infini, se prête mal à une étude comparative (les constantes de vitesse varient en effet de 0,47 à 398 et les solubilités sont très différentes pour chaque cas étudié). Le dosage acidimétrique, au contraire, donne une renseignement immédiat sur l'allure de la réaction.

Influence du milieu. — Le milieu exerce certainement une grande influence sur la valeur de la constante de vitesse : K, pour le phtalide, passe par exemple de 16,4 à 3,10 lorsque, à l'eau pure, on substitue de l'eau contenant 60 % d'alcool. La très faible solubilité de certains produits (dérivés iodés et éthoxy en particulier) nous ayant obligés à opérer dans l'alcool à 15 %, nous avons voulu nous assurer que les valeurs relatives trouvées dans ce milieu restaient comparables à celles obtenues dans l'eau.

Nous donnons ci-dessous les valeurs de K pour les aminophtalides dans l'eau et dans le mélange hydroalcoolique à 15 %.

TABLEAU II

	PHTALIDE	AMINO-4 PHTALIDE	AMINO-5 PHTALIDE	AMINO-6 PHTALIDE	AMINO-7 PHTALIDE
EAU PURE	16,4	11,64	0,72	9,12	1,21
Mél. hydro- alcoolique à 15 % d'alcool	11,7	8,75	0,47	6,7	0,60

Les valeurs relatives de K sont donc comparables et les conclusions que nous tirerons des résultats obtenus dans l'alcool à 15 % restent certainement valables dans leur ensemble pour l'eau pure.

Influence des réactions secondaires. — Certains groupes substituants étaient susceptibles de réagir sur l'ion hydroxyle et risquaient ainsi de fausser les résultats ; c'était le cas des halogènes et des dérivés acétaminés. En ce qui concerne les halogènes nous avons vérifié que les phtalides halogénés ne précipitaient pas une solution de NO_3Ag après hydrolyse, nous avons d'ailleurs déjà signalé qu'il était possible d'isoler l'acide-alcool halogéné ce qui montre que l'halogène reste fixé au noyau, même après hydrolyse énergique. Quant aux dérivés acétaminés, il est possible de les récupérer quantitativement après hydrolyse. Il est donc certain que, dans les conditions où nous avons opéré, seul le cycle lactonique est entré en réaction.

En ce qui concerne le groupe amino, il est évidemment trop peu basique pour avoir une influence quelconque sur le virage de la phtaléine. Nous avons d'ailleurs vérifié qu'une solution de l'un quelconque des 4 aminophtalides rendue basique à la phtaléine par quelques gouttes d'hydroxyde de sodium vire immédiatement par addition d'acide à N/100.

Précision des mesures. — L'erreur expérimentale dépend :

de la connaissance exacte du milieu : $\frac{\Delta kM}{k}$, de la précision du dosage $\frac{\Delta kD}{k}$, de la lecture du temps (en particulier de la détermination du temps zéro) $\frac{\Delta kt}{k}$, et de la constance de la température : $\frac{\Delta kT}{k}$. Si T est défini à 1/20 de degré, $\frac{\Delta kT}{k}$ est de l'ordre de 1/100 dans tous

les cas ; $\frac{\Delta kD}{k} = \frac{2 \times 0,02}{2,50} = \frac{4}{250}$ en se plaçant à la mi-réaction et en supposant les lectures faites à 0 cc. 02 près ; $\frac{\Delta kM}{k}$ est difficile à évaluer, elle dépend surtout de la connaissance du titre alcoolique et de la présence du carbonate en solution, nous estimons que cette erreur est de l'ordre de $\frac{2}{100}$ dans nos mesures. Quant à $\frac{\Delta kt}{k}$ elle est essentiellement variable avec la vitesse de réaction.

Il faut toutefois noter que les mesures que nous donnons ci-après ont été faites dans des conditions rigoureusement identiques quant au milieu (même alcool, même solution alcaline) ; si bien que la valeur relative de deux constantes de vitesse est définie à $(\Delta kT + \Delta kD + \Delta kt)$ près : 3 à 5 % environ.

Afin de vérifier ces conclusions nous avons étudié quelques phthalides à des concentrations successives de $\frac{2 M}{1000}$ et $\frac{8 M}{1000}$ dans l'alcool à 15 % (tableau III).

TABLEAU III

	AMINO-5	AMINO-6	CHLORO-5	CHLORO-6
$\frac{2M}{1000}$	0,47	0,60	25,2	47,6
$\frac{8M}{1000}$	0,46	0,59	25,0	46,9

K (Min⁻¹, Mol.—gr./litre⁻¹)

Les valeurs obtenues pour K, calculées pour une réaction du second ordre, indiquent nettement que l'erreur expérimentale reste comprise dans les limites de quelques pour cent.

Au cours d'une réaction donnée, K oscille autour d'une valeur moyenne sans tendance systématique vers une valeur plus faible ; il faut pourtant noter que pour l'amino-5, l'amino-7, le méthoxy-5 et l'éthoxy-5 phtalides, quel que soit le milieu, on trouve au début des valeurs un peu trop fortes ; ces déviations, bien que peu sensibles, sont systématiques dans les 4 cas et nettement supérieures aux erreurs de dosage.

Technique expérimentale. — L'olide $\frac{M}{2000}$ est pesée et dissoute dans 50 cc. d'alcool neutre à 95 % contenus dans une fiole de 250 cc. On ajoute à la solution environ 220 cc. d'eau bidistillée exempte de CO₂, le mélange s'échauffe ; on attend qu'il soit revenu exactement à la température de 25°. On ajoute alors 5 cc. d'une solution d'hydroxyde de sodium décimale (30 secondes d'écoulement), on agite et complète immédiatement à 250 cc. ; on agite à nouveau et porte la fiole dans le thermostat à 25°C + 0°,05.

On prélève ensuite, à des instants convenables, 25 cc. de la solution que l'on dose avec SO₄H₂ N/100 en présence de 4 gouttes de phtaléine du phénol à 0,2 %. Pour les réactions rapides, le prélèvement est refroidi dans la glace.

L'instant zéro est pris à la moitié de l'écoulement de la soude N/10 ; le temps t est celui compté 10 secondes après l'écoulement des premières gouttes de SO₄H₂ N/100. Toutes nos mesures ont été faites en double ; les résultats indiqués ci-après sont ceux obtenus lors de la 2^e mesure ; dans ces conditions nous estimons que l'erreur sur le temps n'excède pas 10 secondes.

Le titre final du milieu alcoolique employé, toujours le même, est de 15,1 % d'éthanol en poids. Les tableaux de constantes indiquent dans l'ordre : t, le temps ; x, nombre de cc. de SO₄H₂ N/100 versé ; (a-x), nombre de cc. de soude ayant réagi ; a-x est proportionnel à la quantité d'olide ayant réagi et x à celle de l'olide non transformée. Si A est la concentration initiale, la constante K est donnée dans ces conditions par la formule :

$$K = \frac{1}{t} \cdot \frac{1}{A} \cdot \frac{a-x}{x} = \frac{1}{t} \cdot \frac{1000}{2} \cdot \frac{a-x}{x} \quad (\text{Min}^{-1} \text{ Mol.gr./litre}^{-1})$$

PHTALIDE °				AMINO-4 PHTALIDE			
Temps minutes	x	a-x	K	Temps minutes	x	a-x	K
4,15	4,56	0,44	11,3	5	4,60	0,40	8,7
10	4,05	0,95	11,7	10	4,24	0,76	8,9
20,30	3,38	1,62	11,7	20	3,69	1,31	8,8
30	2,94	2,06	11,7	40	2,98	2,02	8,5
58	2,10	2,90	11,9	70	2,26	2,74	8,6
90	1,59	3,41	11,9	110	1,73	3,27	8,6
150	1,10	3,90	11,8	180	1,21	3,79	8,7
207	0,85	4,15	11,8	240	0,92	4,08	9,2
Moyenne : 11,7				Moyenne : 8,75			
AMINO-5 PHTALIDE				AMINO-6 PHTALIDE			
90	4,56	0,44	0,53	10	4,41	0,59	6,7
160	4,38	0,62	0,44	20	3,94	1,06	6,7
260	4,04	0,96	0,46	40	3,35	1,65	6,2
404	3,53	1,37	0,47	75	2,49	2,51	6,7
590	3,19	1,81	0,48	123	1,87	3,13	6,8
1450	2,16	2,84	0,45	173	1,45	3,35	7,1
1940	1,83	3,17	0,45	214	1,27	3,73	6,9
2920	1,36	3,64	0,46	1068	0,34	4,66	6,4
Moyenne : 0,47				Moyenne : 6,7			
AMINO-7 PHTALIDE				ACÉTAMINO-4 PHTALIDE			
90	4,54	0,46	0,58	6	3,66	1,34	30,4
160	4,17	0,83	0,62	10,45	3,12	1,88	28,0
260	3,76	1,24	0,63	16,15	2,61	2,39	28,2
402	3,36	1,64	0,61	25	2,13	2,87	27,1
590	3,02	1,98	0,58	41	1,5	3,50	28,5
1450	1,86	3,14	0,58	62	1,12	3,88	27,9
1940	1,56	3,44	0,58	100	0,72	4,28	29,7
2920	1,14	3,86	0,58				
Moyenne : 0,60				Moyenne : 28,8			

ACÉTAMINO-5 PHTALIDE				ACÉTAMINO-6 PHTALIDE			
Temps minutes	x	a-x	K	Temps minutes	x	a-x	K
10	4,31	0,69	8,0	6	3,98	1,02	21,4
20	3,82	1,18	7,8	11	3,48	1,52	19,9
40	3,10	1,90	7,7	17	2,99	2,01	19,8
62	2,61	2,39	7,4	25	2,46	2,54	20,6
95	2,08	2,92	7,4	43	1,82	3,18	20,3
140	1,68	3,32	7,1	62	1,29	3,71	23,2
205	1,25	3,75	7,3	103	0,86	4,14	23,6
275	0,94	4,06	7,8	162	0,60	4,40	22,6
Moyenne : 7,6				Moyenne : 21,3			
ACÉTAMINO-7 PHTALIDE				MÉTHOXY-4 PHTALIDE			
10	3,92	1,08	13,8	10	3,62	1,38	19
20	3,18	1,82	14,3	18	3,10	1,90	16,8
40	2,50	2,50	12,5	25	2,67	2,33	17,5
60	1,91	3,09	13,5	38	2,24	2,76	16,2
100	1,40	3,60	12,9	62	1,64	3,36	16,5
206	0,82	4,18	12,8	108	1,00	4,00	18,5
311	0,62	4,38	13,6	146	0,78	4,22	18,5
431	0,42	4,56	13,2	Moyenne : 17,6			
Moyenne : 13,3				MÉTHOXY-6 PHTALIDE			
30	4,30	0,70	2,72	5	4,36	0,64	14,6
60	3,82	1,18	2,80	10	3,88	1,12	14,4
100	3,36	1,64	2,44	20	3,21	1,79	13,9
180	2,70	2,30	2,37	36	2,56	2,44	13,3
360	1,84	3,16	2,39	51	2,12	2,88	13,4
527	1,40	3,60	2,44	83	1,61	3,39	12,7
1380	0,67	4,33	2,34	130	1,16	3,84	12,8
Moyenne : 2,5				204	0,74	4,26	14,1
				Moyenne : 13,65			

DIMÉTHOXY-6-7 PHTALIDE				ETHOXY-4 PHTALIDE			
Temps minutes	x	a-x	K	Temps minutes	x	a-x	K
6	4,56	0,44	8,03	4	4,64	0,36	19,4
15	4,05	0,95	7,82	12	3,98	1,02	21,4
30	3,41	1,59	7,78	20	3,70	1,30	17,6
60	2,60	2,40	7,62	Cette expérience a été faite en solution sursaturée. Au bout de 20 minutes l'éthoxy-4 phtalide a commencé à précipiter. Les constantes indiquées dans ce tableau n'ont qu'une valeur indicative. A une dilution plus grande — 0,5 M — 1000 il est impossible d'apprécier correctement le virage.			
91	2,04	2,96	7,97				
120	1,70	3,30	8,10				
195	1,26	3,74	7,62	<i>Moyenne : 19,4</i>			
300	0,86	4,14	8,00				
<i>Moyenne : 7,9</i>							
ETHOXY-5 PHTALIDE				ETHOXY-6 PHTALIDE			
30	4,26	0,74	2,9	5	4,47	0,53	11,8
60	3,82	1,18	2,80	10	4,03	0,97	12,0
100	3,32	1,68	2,53	20	3,38	1,62	12,0
180	2,68	2,32	2,41	40	2,58	2,42	11,7
360	1,80	3,20	2,47	70	1,90	3,10	11,7
527	1,38	3,62	2,49	110	1,35	3,65	12,1
1380	0,64	4,36	2,45	213	0,81	4,19	12,1
<i>Moyenne : 2,58</i>				268	0,68	4,32	11,8
				<i>Moyenne : 11,9</i>			
NITRO-4 PHTALIDE				NITRO-5 PHTALIDE			
2,45	2,38	2,62	200	2	1,94	3,06	395
6	1,56	3,44	184	4,5	1,08	3,92	403
10	1,04	3,96	190	6,5	0,80	4,20	404
11,45	0,92	4,08	189	9,5	0,58	4,42	402
16	0,73	4,27	193	12,5	0,46	4,54	395
23,30	0,56	4,44	169	23	0,27	4,73	381
35,75	0,38	4,62	172	<i>Moyenne : 398</i>			
53	0,26	4,74	172				
<i>Moyenne : 184</i>							

NITRO-6 PHTALIDE				CYANO-5 PHTALIDE			
Temps minutes	x	a-x	K	Temps minutes	x	a-x	K
1,75	2,72	2,28	240	2	2,34	2,66	284
4	1,70	3,30	243	4,50	1,45	3,55	272
6,50	1,18	3,82	249	7,25	0,98	4,02	283
10	0,80	4,20	262	11	0,69	4,31	284
17,50	0,52	4,48	246	14,75	0,55	4,45	274
26	0,38	4,62	234	21	0,40	4,60	274
40	0,24	4,86	253	31	0,30	4,70	253
Moyenne : 246				Moyenne : 275			
CYANO-6 PHTALIDE				CHLORO-4 PHTALIDE			
2,5	2,60	2,40	184	3,25	3,66	1,34	56,4
5,5	1,73	3,27	172	6,75	2,88	2,12	54,6
10	1,16	3,84	165	12	2,16	2,84	55
15,5	0,88	4,12	151	22,50	1,46	3,54	54
26	0,57	4,43	150	60	0,68	4,32	53
40	0,38	4,62	152	100	0,43	4,57	53
120	0,13	4,87	156				
Moyenne : 161				Moyenne : 54,3			
CHLORO-5 PHTALIDE				CHLORO-6 PHTALIDE			
4,95	4,11	0,89	25,5	2,50	3,98	1,02	51,4
7,75	3,61	1,39	24,8	5,75	3,26	1,74	46,5
11,50	3,21	1,79	24,2	10	2,55	2,45	48
16,75	2,72	2,28	25	16,25	2,04	2,96	44,7
22,25	2,32	2,68	25,7	24	1,54	3,46	46,8
30	2,00	3,00	25,0	42	1,03	3,97	46
62	1,19	3,81	25,8	95	0,48	4,52	49,5
120	0,71	4,29	25,2				
Moyenne : 25,2				Moyenne : 47,6			

CHLORO-7 PHTALIDE				BROMO-4 PHTALIDE			
minutes Temps	x	a-x	K	Temps minutes	x	a-x	K
3,25	3,77	1,23	50,3	3,75	3,60	1,40	51,9
6	3,07	1,93	52,5	6,75	3,00	2,00	49,5
10	2,44	1,56	52,5	12	2,26	2,74	50,6
15	2,01	2,99	49,6	22	1,56	3,44	50,2
24	1,51	3,49	48,2	35,50	1,10	3,90	50,0
40	1,00	4,00	50,0	50,50	0,86	4,14	49,5
75	0,60	4,40	48,9	70	0,60	4,40	52,4
Moyenne : 50,3				Moyenne : 50,6			
BROMO-5 PHTALIDE				BROMO-6 PHTALIDE			
3,75	4,11	0,89	28,8	3,25	3,82	1,18	47,5
7,25	3,61	1,39	26,6	6	3,15	1,85	49,0
16,50	3,13	1,87	26,0	10	2,56	2,44	47,6
17,25	2,61	2,39	26,2	16,25	1,92	3,08	49,4
22,50	2,25	2,75	27,2	24,5	1,48	3,52	48,5
30	1,91	3,09	27,0	42	0,98	4,02	49,0
60	1,17	3,83	27,3	56,50	0,78	4,22	48,0
Moyenne : 27,0				Moyenne : 48,4			
BROMO-7 PHTALIDE				IODO-4 PHTALIDE			
3,92	3,72	1,28	43,8	4	3,66	1,34	47,0
6,75	3,09	1,91	45,7	8,75	2,72	2, 28	47,7
10	2,67	2,33	43,6	15,50	1,97	3,03	49,6
15	2,18	2,82	43,1	22	1,60	3,40	48,3
24	1,62	3,38	43,5	32,25	1,28	3,72	45,1
40	1,16	3,84	41,4	43,50	1,04	3,96	44,1
70	0,65	4,35	43,0	62	0,72	4,28	48
Moyenne : 43,4				Moyenne : 47,1			

IODO-5 PHTALIDE (1)				IODO-6 PHTALIDE			
Temps minutes	x	a-x	K	Temps minutes	x	a-x	K
4	3,92	1,08	30,6	3,50	3,68	1,32	51,2
9	3,18	1,82	31,8	7,5	2,90	2,10	48,4
17,25	2,56	2,44	30,4	15	2,04	2,96	48,4
26	1,98	3,02	29,4	24,5	1,49	3,51	48
40	1,50	3,50	29,2	59	0,77	4,23	46,6
65	1,02	3,98	30,0	100	0,44	4,56	51,9
Moyenne : 30				Moyenne : 49,1			
IODO-7 PHTALIDE				MÉTHYL-3 PHTALIDE			
4,50	3,84	1,16	33,6	14	4,16	0,84	7,2
8	3,26	1,74	33,4	28	3,64	1,36	6,7
14	2,62	2,38	32,5	50	3,06	1,94	6,3
22,50	2,04	2,96	32,4	85	2,38	2,62	6,5
39	1,40	3,60	33	123	1,94	3,06	6,4
55	1,16	3,84	30	180	1,56	3,44	6,1
82	0,84	4,16	30,1	250	1,22	3,78	6,3
100	0,70	4,30	30,8				
150	0,46	4,54	33				
Moyenne : 32,1				Moyenne : 6,5			
AMINO-4 MÉTHYL-3 PHTALIDE							
8,5	4,74	0,26	3,2				
26	4,23	0,77	3,5				
45	3,82	1,18	3,3				
75	3,26	1,74	3,5				
134	2,70	2,30	3,2				
260	1,95	3,05	3,1				
Moyenne : 3,3							

(1) L'hydrolyse de ce composé a été faite à une concentration M/1000. Même à cette dilution l'iodophtalide semble précipiter au cours de l'opération. Toutefois la valeur moyenne de K reste assez bonne.

Bibliographie

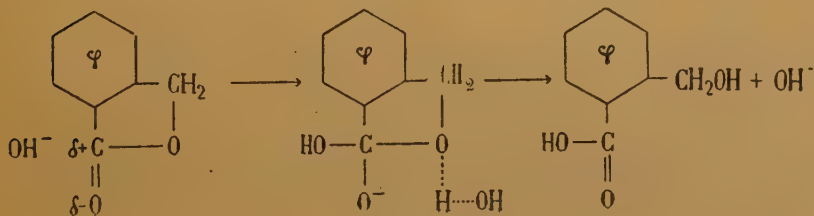
- (1) TASMAN. — *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **46**, 653 (1927).
 - (2) HEGAN et WOLFENDEN. — *Journ. Chem. Soc.* (1939), 508.
-

CHAPITRE II

ESSAI D'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS OBTENUS

1. HYDROLYSE ALCALINE DES PHTALIDES

Mécanisme de la réaction. — Olson et Miller (1) puis Olson et Hyde (2), s'appuyant sur des considérations stéréochimiques et sur des expériences d'hydrolyse conduites avec une eau riche en O^{18} , ont montré que l'hydrolyse de la β -butyrolactone relevait au moins de trois mécanismes distincts. L'importance relative de ceux-ci est fonction du pH du milieu, mais si nous nous plaçons en milieu de $pH > 10$, le seul mécanisme efficace consiste en une *addition de l'hydroxyle sur le C du carbonyle* avec rupture de la liaison entre l'oxygène lactonique et le C du carbonyle (19). Plus récemment Long et Friedman (3) sont parvenus à des conclusions semblables dans l'hydrolyse de la γ butyrolactone. Si nous acceptons un mécanisme identique pour l'hydrolyse des phtalides nous pourrions schématiser la réaction de la façon suivante :



La vitesse de la réaction dépendra :

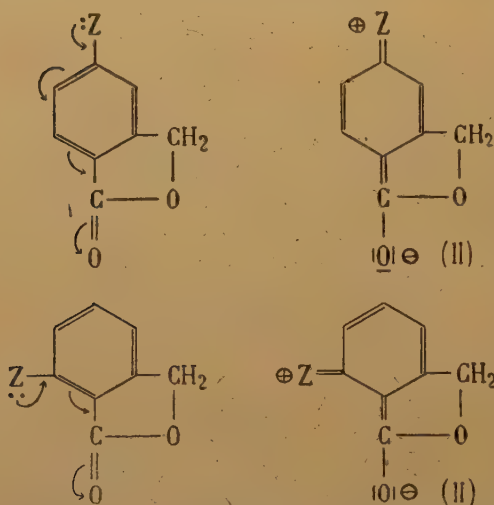
a) de la facilité de l'attaque nucléophile sur le C du carbonyle ;

b) de la solidité de liaison entre le C et l'O ponté dans l'état de transition. En supposant que l'influence du substituant agit surtout sur le premier stade, la réaction est essentiellement conditionnée par la polarité du C du groupement carbonyle.

Influence des substituants. — L'effet d'un substituant Z sur la polarité de ce carbone peut être double.

a) Z peut contribuer, par suite de son affinité électronique, à induire un supplément de charge sur le C (*effet inductif*). Cette influence ira en décroissant dans l'ordre $7 > (4,6) > 5$. Dans la suite du raisonnement nous noterons cet effet $\pm I$. Nous précisons, au besoin, la nature de cet effet en employant les notations de Remick (4) : Is pour l'effet de polarisation, Ia pour l'effet de polarisabilité (effet inductomère).

b) Si Z est en position favorable (5 et 7) il peut donner



naissance à un *réarrangement mésomère* du type indiqué ci-contre. Celui-ci, rendu possible par la présence sur l'atome du substituant d'une paire d'électrons non liés (NH_2 , OCH_3 etc.) fait apparaître la forme limite (II) dans laquelle la tendance électronégative de l'oxygène est satisfaite par transfert électronique à partir de Z et non plus au

détriment du carbone. Il s'ensuit que la polarité du C est beaucoup moins accentuée que dans le cas du phtalide non substitué (*effet mésomère*). Nous désignerons cet effet par $\pm T$ en grou-

pant sous ce signe à la fois le terme de polarisation (effet mésomère) et le terme de polarisabilité (effet électromère) (4).

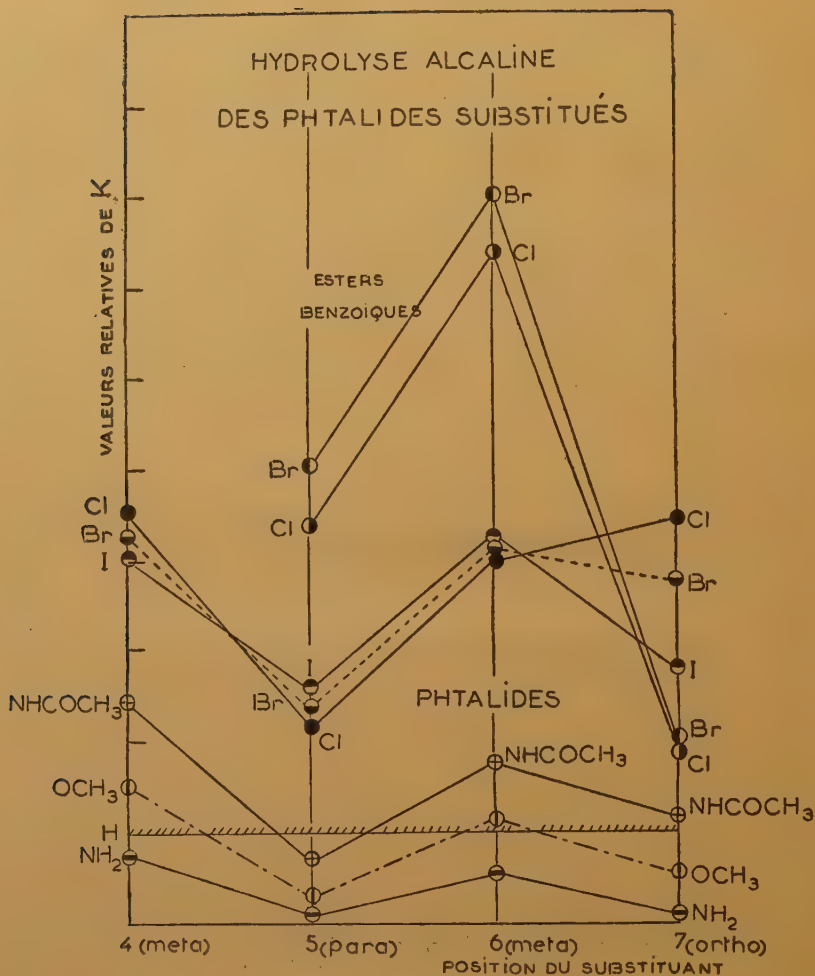
Nous avons récapitulé les résultats expérimentaux dans le tableau (IV). L'impossibilité de synthétiser le méthoxy-7 phtalide nous a obligé, pour étudier l'influence de OCH_3 dans cette position, à comparer le diméthoxy-6-7 phtalide (méconine) au diméthoxy-6 phtalide ; la valeur portée pour K $(\text{OCH}_3)_7$ est une valeur extrapolée d'après l'équation :

$$\frac{K (\text{OCH}_3)_7}{K_{\text{ph}}} = \frac{K (\text{OCH}_3)_{6 \text{ et } 7}}{K (\text{OCH}_3)_6}$$

TABLEAU IV

Nature du substituant	Position du subs.	4	5	6	7
Phtalide non substitué 11,7					
NH_2		8,75	0,47	6,7	0,60
NHCOCH_3		28,8	7,6	21,3	13,3
OCH_3		17,6	2,5	13,65	6,75
OC_2H_5		19,4	2,58	11,9	»
NO_2		184	398	246	»
CN		»	275	161	»
Cl		54,3	25,2	47,6	50,3
Br		50,6	27,0	48,4	43,4
I		47,1	30	49,1	32,1

Valeur de K ($\text{Min}^{-1} \text{ Mol. g./ L}^{-1}$)



Le graphique ci-dessus schématise les principaux résultats. Pour chacune des positions (4, 5, 6 et 7) du substituant, l'ordonnée est proportionnelle à la constante de vitesse pour le phtalide substitué correspondant. On a joint les différents points concernant un même substituant.

Toutes les valeurs de K sont rapportées à celle du phtalide non substitué prise arbitrairement égale à 1. La ligne hachurée

d'ordonnée 1, correspond au phtalide non substitué. Les valeurs concernant les groupements CN et NO₂ ne peuvent être reportées sur ce graphique car les points sortiraient des limites ; mais les valeurs numériques montrent immédiatement que dans ce cas les droites joignant les points caractéristiques en 4, 5 et 6 convergeraient vers le haut et non plus vers le bas.

Enfin nous avons également joint à ce graphique les esters halogéno-benzoïques ; les valeurs de K indiquées dans ce dernier cas sont rapportées à celle du benzoate d'éthyle non substitué prise arbitrairement égale à 1.

L'ensemble des résultats appelle les remarques suivantes :

1) L'influence d'un substituant donné est fonction de sa position. Le groupe OCH₃ est particulièrement caractéristique à cet égard puisqu'en position 4 et 6 il facilite la réaction et en position 5 et 7 la rend plus difficile.

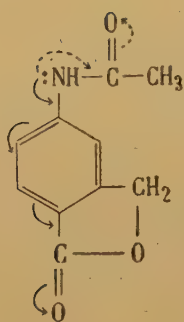
2) Il existe une analogie profonde entre les dérivés 4 et 6 (position méta par rapport au carbonyle).

3) On retrouve une parenté certaine entre les positions 5 et 7 (para et ortho).

4) Globalement les substituants étudiés se classent en trois catégories : a) Les substituants à effet — I faible et effet + T fort (NH₂, OCH₃, OC₂H₅, NHCOCH₃) ; b) Les substituants à effet — I moyen et à faible effet + T (halogènes) ; c) Les substituants à effet — I et — T également fort (CN et NO₂).

Etudions de plus près l'influence de chaque substituant. NH₂ (— I, + T). — Effet mésomère très important en position favorable (5 et 7). Dans les deux cas la constante est environ 20 fois plus faible que pour le phtalide non substitué.

En 4 et 6, K_{ph NH₂}, bien que beaucoup plus grand, reste toutefois inférieur à K_{ph} alors que l'effet — I demanderait K_{ph NH₂} > K_{ph}. Les valeurs expérimentales sont d'ailleurs en accord avec celles trouvées par Kindler (5) dans l'hydrolyse des esters m-aminobenzoïques. Il semble donc que, étant donné l'importance de l'effet + T de NH₂, ce substituant puisse favo-



riser un déplacement mésomère sensible, même en position méta. Dippy et Lewis (6) ont été amenés à des considérations analogues pour rendre compte des constantes de dissociations des acides m-halogénobenzoïques. Cet effet + T secondaire est d'ailleurs plus marqué en 6 qu'en 4, ce qui semble normal si on tient compte de la configuration spatiale de la molécule.

NHCOCCH_3 (— I, + T). — + T reste impor-

tant en 5 ; mais il est déjà atténué par la proximité du CO du groupement acétyle (il existe en effet deux réarrangements possibles qui se contrarient), + T subsiste également en 7 mais il est trop faible, dans cette position, pour compenser (— I) particulièrement puissant en ortho. L'effet (— I) de ce substituant, seul sensible en 4 et 6, est en effet très net. Ce groupement ne semble pas avoir été étudié par d'autres méthodes, les deux effets que nous lui attribuons sont certainement compatibles d'une part, avec l'effet secondaire (qu'il soit de nature inductive ou électromère) du CO voisin de NH_2 , d'autre part avec la mobilité des deux électrons non liés de l'azote, mobilité qui subsiste dans NHCOCCH_3 .

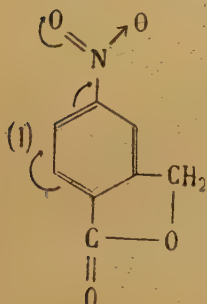
$\text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5$ (— I, + T). — + T très important en 5 et 7, mais plus faible que dans NH_2 . En 7 il est intéressant de noter que + T est assez puissant pour compenser — I dont l'influence est pourtant très nette.

— I est responsable des constantes élevées en 4 et 6 ; comme pour NH_2 , la possibilité d'une faible action mésomère en 6 explique sans doute l'ordre $K_{(\text{OR})_6} < K_{(\text{OR})_4}$.

En ce qui concerne la valeur relative des influences apportées par le méthoxy et l'éthoxy on note en position 6 un abaissement de — I pour OC_2H_5 . Ceci est dû à la substitution de l'un des H de OCH_3 par CH_3 (+ I) (effet inductif du second ordre) (7). Nous ne pouvons guère tirer de conclusion des valeurs correspondantes en 4, car nous n'avons pas défini $K_{(\text{OC}_2\text{H}_5)_4}$ avec une précision suffisante dans ce cas.

En position 5, on a sensiblement $K_{OC_2H_5} = K_{OCH_3}$. L'effet secondaire + I de CH_3 réclamerait d'après Dewar (8) : $K_{OC_2H_5} < K_{OCH_3}$, mais dans ce cas le phénomène est probablement compliqué par l'hyperconjugaison (9).

NO_2 (— I, — T). — Avec ce substituant nous abordons la



classe — T ; l'effet inductif et l'effet mésomère se renforcent en position 5 par suite du déplacement mésomère (I) : $K_{(NO_2)_5}$ est la valeur la plus élevée de tous les cas étudiés.

— I est plus important en position 6 qu'en position 4 ; il semble que l'on puisse faire appel à deux considérations pour expliquer ce résultat : soit à un effet mésomère agissant à partir de la position méta (comme nous l'avons vu pour NH_2 et OCH_3 mais en sens inverse), soit plutôt à un effet de polarisabilité particulièrement facile en position 6 (effet inductomère se superposant à l'effet inductif).

CN. — Nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, d'étude systématique sur le groupe CN. Nos résultats le classent dans la catégorie (— I, — T). Il a là une analogie normale entre l'effet mésomère de $C \equiv N$ et celui bien connu de $C = O$.

Halogènes. — (— I, + T). — *Effet inductif en 4.* — En 4, on trouve l'ordre $K_{Cl} > K_{Br} > K_I$ ce qui classe les halogènes par ordre d'effet inductif croissant $I < Br < Cl$. C'est l'ordre normal d'un effet inductif purement statique (10).

En 5 : effet inductif contrarié par l'effet mésomère. — En position 5 l'effet mésomère est sensible ; toutefois il n'est pas suffisant pour compenser complètement l'effet inductif. Les valeurs trouvées pour K indiquent que l'effet mésomère va en croissant dans l'ordre : $I < Br < Cl$ qui est l'ordre trouvé dans de nombreux cas (11). Il pourrait sembler, au premier abord, que la valeur trouvée s'explique uniquement par la décroissance de l'effet inductif dans cette position. Deux faits s'opposent à cette interprétation : a) la valeur particu-

lièrement faible de K pour cette position privilégiée qui s'explique mal par la simple décroissance de l'effet inductif ; b) la valeur relative de l'effet $K_I > K_{Br} > K_{Cl}$ indique que l'on a affaire à un mécanisme différent de celui de l'effet inductif qui demande, ainsi que nous l'avons vu, $K_{Cl} > K_{Br} > K_I$.

En 6 : effet inductif de polarisation et de polarisabilité. — L'ordre trouvé en 6 : $K_{Cl} < K_{Br} < K_I$ est assez inattendu si l'on remarque que, par rapport au CO, le substituant occupe une position analogue à celle des dérivés 4. Les différences sont faibles (en particulier pour I et Br), mais elles nous semblent pourtant supérieures aux erreurs expérimentales.

Un grand nombre de cas analogues ont été signalés. Dippy et Lewis (6) font appel, pour expliquer ces anomalies, à un déplacement mésomère transmis à partir de la position méta. Cette explication nous semblerait assez arbitraire dans le cas présent car il faudrait admettre, d'après les valeurs trouvées, que cet effet électromère en méta est presque aussi marqué qu'en position 5. Il nous semble plus logique de faire intervenir dans l'effet inductif global un terme de polarisabilité (I_a) (12) prenant naissance sous l'influence du champ créé par l'ion OH^- et qui décroît dans l'ordre $I > Br > Cl$; (I_a) serait beaucoup plus sensible en 6 qu'en 4 par suite de l'effet d'écran joué par le cycle lactonique.

Position 7. — Les valeurs de K pour les halogènes en 7 sont particulièrement intéressantes. En effet, tant en valeur absolue qu'en valeur relative, on retrouve des résultats sensiblement analogues à ceux des deux positions méta ; ceci conduit à penser que, dans le cas présent, l'effet inductif joue le rôle principal. Si nous rapprochons ces résultats de ceux obtenus par Kindler (5) dans l'hydrolyse alcaline des esters éthyliques halogenobenzoniques (Tableau V), il apparaît que l'influence du substituant (analogue en méta et para) diffère totalement en ortho. L'« effet ortho », très sensible dans l'hydrolyse des esters benzoïques substitués, est considérablement atténué pour les phtalides substitués en 7 ; il subsiste seulement une décroissance sensible pour K lorsque le poids

atomique de l'halogène croît. Nous remarquons en particulier que, pour les esters benzoïques, K_1 est plus petit que K_H , alors que pour les phtalides on a encore $K_1 = 2,74 K_H$.

TABLEAU V

	A			B			
	o	m	p	7 o	4 m ₁	6 m ₂	5 p
Cl	1,91	7,41	4,32	4,29	4,64	4,07	2,15
Br	1,89	8,06	4,93	3,70	4,32	4,14	2,31
I	0,83	»	5,08	2,74	4,03	4,21	2,56

Constantes de vitesse dans l'hydrolyse alcaline des dérivés halogénés :

A) *Esters benzoïques* (5). — Les valeurs indiquées sont rapportées à celle de l'hydrolyse du benzoate d'éthyle non substitué, prise arbitrairement égale à 1.

B) *Phtalides*. — Les valeurs sont rapportées à celle du phtalide non substitué prise égale à 1.

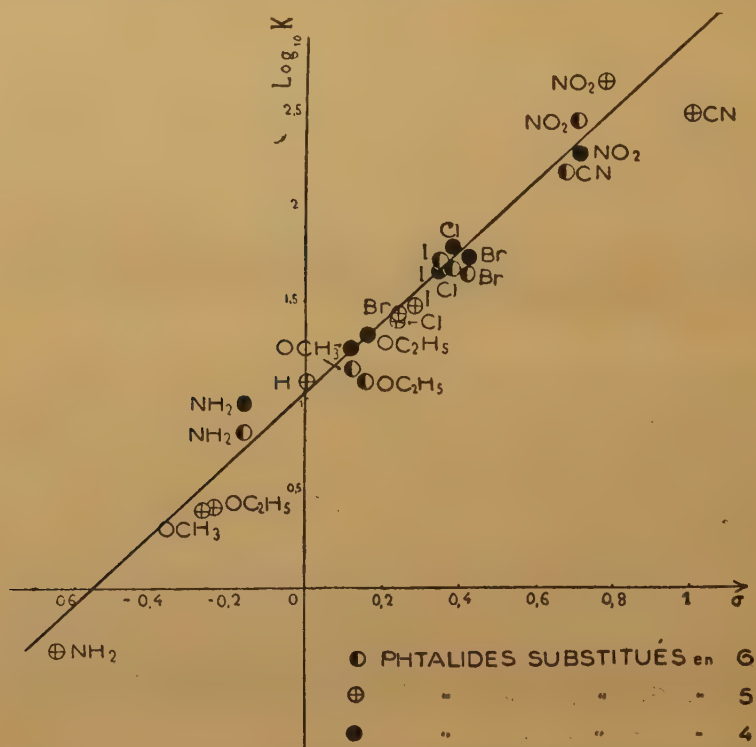
Plusieurs hypothèses ont été émises pour rendre compte de cet « effet ortho » (facteur stérique ou phénomène de chélation (13), mais quel que soit son mécanisme il est remarquable que l'on puisse, dans le cas présent, rendre compte de la diminution de cet effet en se référant simplement à la représentation spatiale de la molécule : si l'effet ortho est de nature stérique, la cyclisation lactonique augmente certainement les possibilités d'accès au carbonyle ; si l'on a affaire à un phénomène de chélation celui-ci est contrarié par la fermeture du cycle lactonique, ce qui favorise ici encore l'attaque du carbonyle.

Application de l'équation de Hammet. — Nous terminerons ces considérations en indiquant brièvement les valeurs auxquelles conduisent nos résultats si on leur applique l'équation de Hammet (14).

$$\log K = \log K_o + \rho\sigma \quad (1)$$

Le tableau (VI) donne dans l'ordre : la nature du substi-

tuant, la constante de vitesse correspondante K et le logarithme de cette constante log K. La valeur de σ est celle



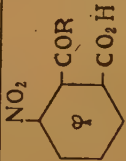
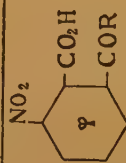
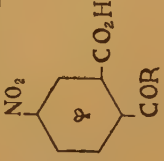
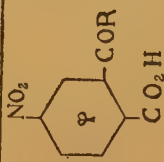
donnée par Hammet. Le graphique obtenu en portant log K en fonction de σ est indiqué ci-dessus ; il montre que les différents points se trouvent sensiblement sur une droite ce qui indique que ρ reste constant pour l'ensemble des phtalides en 4, 6 et 5 et confirme l'équation (1). La valeur de ρ déterminée graphiquement est $\rho = 1,84$. La connaissance de cette constante nous a permis de déterminer σ pour NHCOCH_3 , les valeurs ainsi obtenues sont :

$$\begin{aligned} \sigma_{\text{NHCOCH}_3(6)} &= -0,096 ; \sigma_{\text{NHCOCH}_3(6)} = +0,142 ; \\ \sigma_{\text{NHCOCH}_3(4)} &= +0,207 \end{aligned}$$

TABLEAU VI

Nature du substituant	Position du subs.	5 (para)			6 (méta) _p			4 (méta) _o		
		K	Log ₁₀ K	σ	K	Log ₁₀ K	σ	K	Log ₁₀ K	σ
NH ₂		0,47	— 0,328	— 0,66	6,7	0,826	— 0,161	8,75	0,942	— 0,161
NHCOCH ₃		7,6	0,881	—	21,3	1,328	—	28,8	1,459	—
OCH ₃		2,5	0,398	— 0,268	13,65	1,135	+ 0,115	17,6	1,246	+ 0,115
OC ₂ H ₅		2,58	0,412	— 0,25	11,9	1,076	+ 0,15	19,4	1,288	+ 0,15
NO ₂		398	2,600	+ 0,778	246	2,391	+ 0,71	184	2,265	+ 0,71
CN		275	2,439	+ 1	161	2,207	+ 0,678	—	—	—
Cl		25,2	1,401	+ 0,227	47,6	1,677	+ 0,373	54,3	1,735	+ 0,373
Br		27	1,431	+ 0,232	48,4	1,685	+ 0,391	50,6	1,704	+ 0,391
I		30	1,477	+ 0,276	49,1	1,691	+ 0,352	47,1	1,673	+ 0,352
H		11,7	1,068	0	11,7	1,068	0	11,7	1,068	— 0

TABEAU VII

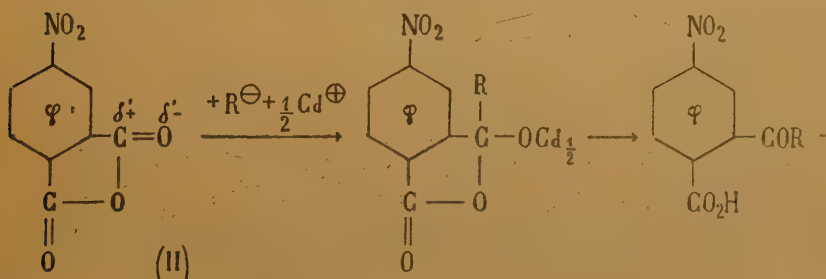
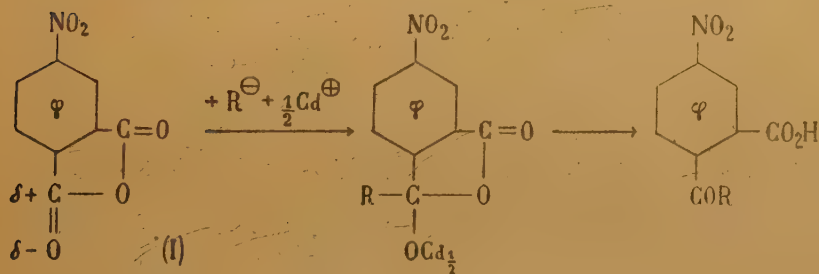
organo- Anhydride métallique	Anh. nitro-3 phthalique		Anh. nitro-4 phthalique	
	Prod. acide		Prod. acide	
				
				(olide)
$(CH_3)_2Cd$	53 %	< 5 %	40 %	< 9 %
CH_3ZnI	38 %	„	„	„
$(C_6H_5)_2Cd$	43 %	< 30 %	40 %	< 10 %
C_6H_5ZnBr	1 %	15 %	„	„
$(C_2H_5)_2Cd$	30 %		35 %	
C_2H_5ZnI	19 %		„	„
				5 %
				7 %

II. — CONSIDÉRATIONS SUR LA RÉACTIVITÉ DU GROUPEMENT CARBONYLE DANS LES ANHYDRIDES PHTALIQUES SUBSTITUÉS

Les résultats que nous avons obtenus dans la deuxième partie de ce travail peuvent être résumés dans le tableau VII. Nous y indiquons les % obtenus pour les différents isomères isolés. Les % précédés du signe < indiquent toujours la quantité globale des isomères restant lorsque l'isomère principal a été isolé ; il est bien évident que le % de l'isomère secondaire est certainement très inférieur à cette quantité.

Il apparaît que la réaction est très nettement orientée en faveur de la production d'un isomère déterminé dans tous les cas où nous avons pu séparer les deux isomères.

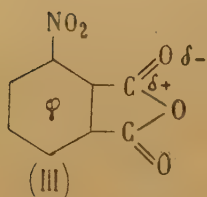
Ce résultat s'explique assez bien si l'on admet avec Evans et Pearson (15) qu'un organométallique mis en présence d'un



groupe polarisé réagit sous sa forme ionique. Considérons, en effet l'anhydride nitro-4 phtalique : l'addition de l'ion carbéniate R^- et du Cd^+ peut se faire sur l'un ou l'autre des carbonyles, selon les schémas (I) et (II).

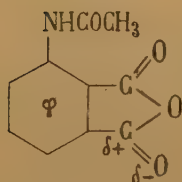
Il est normal de penser que le mécanisme (I) l'emportera sur le mécanisme (II), si $\delta > \delta'$. Or, la polarité du carbonyle est sous l'influence directe du groupe substituant, et nous avons indiqué dans l'étude de l'hydrolyse alcaline des phtalides que l'effet électromère de NO_2 renforçait en para l'effet inductif. Dans le cas présent le mécanisme (I) doit donc prédominer, c'est ce que confirme l'expérience.

Un raisonnement analogue montre que l'anhydride nitro-3 phtalique doit réagir principalement sous la forme (III), ce qui est en accord avec les résultats obtenus pour les cadmiens.



Le bromure de phénylzinc semble conduire dans ce dernier cas à un résultat inverse mais ici l'un des « ions » réagissant est particulièrement encombrant : $ZnBr^+$ et peut-être faut-il voir là un effet stérique.

Cas de l'anhydride acétamino-3 phtalique. — Nous n'avons fait qu'un seul essai (non mentionné dans la partie expérimentale) sur l'anhydride acétamino-3 phtalique : l'action du diméthylcadmium. Les rendements sont très faibles et on isole seulement un acide cétone fondant à 144° . Wang (16) attribue



à celui-ci la structure de l'acide acétyl-2 acétamino-3 benzoïque. Il nous semble que cet acide serait plutôt l'isomère acétaminé en 6, car il ne donne pas de dérivé de la quinazoline. Cette conclusion, si elle est exacte, cadrerait avec la polarisation de l'anhydride acétaminé suivant le schéma ci-contre où l'on retrouve l'effet mésomère défavorable de $NHCOCH_3$ en ortho.

Comparaison avec les résultats obtenus dans la synthèse de Friedel et Crafts. — Les résultats obtenus par Rainer et

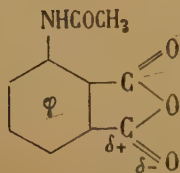
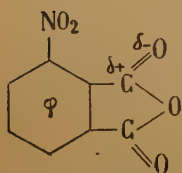
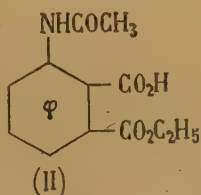
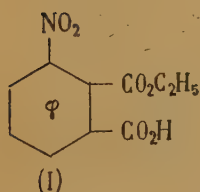
Lawrance (17) dans l'action du benzène sur les anhydrides nitrophthaliques en présence de Cl_3Al font ressortir de très mauvais rendements et, contrairement à l'action des organo-métalliques, n'indiquent pas d'orientation privilégiée dans la réaction.

Le mécanisme généralement admis pour cette réaction suppose la fixation intermédiaire de Cl_3Al sur l'oxygène de l'anhydride. Dans ce processus la polarité du carbonyle ne joue qu'un rôle secondaire, beaucoup moins important que dans l'action d'un organo-métallique. Il est donc normal que, pour un anhydride dissymétrique, les deux isomères se forment en quantité sensiblement équivalente.

Comparaison avec l'estérification des anhydrides phthaliques substitués. — Enfin il nous semble intéressant de faire un rapprochement entre les résultats que nous avons signalés au cours de ces recherches et ceux obtenus dans un travail en cours sur l'estérification par l'alcool absolu des anhydrides phthaliques substitués.

Il est logique de penser que, dans ce cas, l'alcool s'addi-

tionnera sous la forme $\text{RO}-\text{H}^+$; le radical $\text{RO}-$ se fixant surtout sur le carbone le plus polarisé, ainsi qu'il en était pour $\text{OH}-$ (dans le cas de l'hydrolyse des phthalides) et pour $\text{R}-$: (dans l'action d'un organométallique). Effectivement nous avons vérifié



que l'estérification de l'anhydride nitro-3 phthalique donnait presque uniquement l'isomère (I) et nous avons montré que le dérivé acétabiné, traité dans les mêmes conditions, conduisait principalement à l'ester acide (II) (18).

Bibliographie

- (1) OLSON et MILLER. — *Am. Chem. Soc.*, **60**, 2687 (1938).
 - (2) OLSON et HYDE. — *Am. Chem. Soc.*, **63**, 2459 (1941).
 - (3) LONG et FRIEDMAN. — *Am. Chem. Soc.*, **72**, 3692 (1950).
 - (4) REMICK. — *Electronic Interpretations of Organic Chemistry* (1947), p. 68.
 - (5) KINDLER. — *Ann.* **450**, 1 (1926) ; **452**, 90 (1927) ; **464**, 278 (1928).
 - (6) DIPPY et LEWIS. — *J. Chem. Soc.* (1936), 648.
 - (7) DEWAR. — *The electronic theory of organic chemistry* (1949), p. 52.
 - (8) DEWAR. — *Ibid*, p. 56.
 - (9) ALEXANDER. — *Principles of ionic organic reactions* (1950). p. 32.
 - (10) REMICK. — *Loc. cit.*, p. 60 ; ALEXANDER. — *Loc. cit.*, p. 8.
 - (11) BENNETT. — *J. Chem. Soc.* (1933), 1112 ; REMICK. — *Loc. cit.*, p. 6.
 - (12) REMICK. — *Loc. cit.*, p. 61.
 - (13) LEWIS, WATSON, DIPPY, EVANS, GORDON. — *J. Chem. Soc.* (1937), 1424.
 - (14) HAMMET. — *Am. Chem. Soc.*, **59**, 96 (1937).
 - (15) EVANS et PEARSON. — *Am. Chem. Soc.*, **64**, 2865 (1942) ; ALEXANDER. — *Loc. cit.*, p. 188.
 - (16) WANG. — *Am. Chem. Soc.*, **69**, 1909 (1947).
 - (17) LAWRENCE. — *Am. Chem. Soc.*, **42**, 1874 (1920).
 - (18) Travaux non encore publiés.
 - (19) LONG et PURCHASSE (*Am. Chem. Soc.* **72**, 3269 (1950) donnent comme constante de vitesse dans l'hydrolyse de la β propiolactone à 25° : pour l'hydrolyse alcaline 130, pour l'hydrolyse aqueuse 3,32.
-

CONCLUSION

Les résultats essentiels du présent travail peuvent être ainsi résumés :

1° Les quatre aminophthalides isomères s'obtiennent, au départ d'anhydride phthalique, par l'ensemble des transformations :

- a) Anhydride phthalique $\rightarrow$ anh. nitro-3 phthalique $\rightarrow$ anh. acétamino-3 phthalique $\rightarrow$ acétamino-4 phthalide + acétamino-7 phthalide $\rightarrow$ amino-4 phthalide + amino-7 phthalide.
- b) Phtalimide $\rightarrow$ nitro-4 phtalimide $\rightarrow$ amino-4 phtalimide $\rightarrow$ amino-5 phthalide.
- c) Phtalide $\rightarrow$ nitro-6 phthalide $\rightarrow$ amino-6 phthalide.

2° La réduction de l'amino-3 phtalimide en milieu alcalin donne également un mélange d'amino-4 et d'amino-7 phthalide, mais avec des rendements plus faibles que ceux obtenus dans la réduction de l'anhydride acétamino-3 phthalique en milieu acide.

3° Le groupe aminogène de ces phtalides peut être remplacé : En 4, par NHCOCH_3 , NHCOC_6H_5 , $\text{N}(\text{COC}_6\text{H}_5)_2$, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , OC_2H_5 . L'hydroxy-4, le méthoxy-4 et l'éthoxy-4 phtalides sont identiques aux dérivés que l'on obtient dans la condensation du formol sur l'acide m-hydroxybenzoïque.

En 5, par NHCOCH_3 , NHCOC_6H_5 , Cl, Br, I, CN, NO_2 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 .

En 7, par NHCOCH_3 , NHCOC_6H_5 , Cl, Br, I.

4° L'étude de la réactivité et de certaines propriétés physiques des dérivés aminés, acétaminés et benzoylés en 7

indique l'existence probable d'une liaison hydrogène intramoléculaire avec l'oxygène du carbonyle.

5° Ces phthalides donnent des acides-alcools et des hydrazides qui ont été isolés dans la plupart des cas.

Il existe, tant au point de vue des propriétés physiques que des propriétés chimiques, une analogie étroite entre les dérivés substitués en 4 et ceux substitués en 6. On retrouve un lien de parenté entre les dérivés 5 et 7 mais les dérivés 7 présentent en propre les caractéristiques de la position ortho.

7° L'hydrolyse alcaline de ces phthalides fait ressortir pour le substituant :

a) un effet mésomère T très net, en position favorable pour un réarrangement de type mésomère (position 5 et 7). Cet effet est positif pour NH_2 , NHCOCH_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , Cl , Br et I ; négatif pour CN et NO_2 .

L'effet + T décroît dans l'ordre $\text{NH}_2 > \text{OCH}_3 \geq \text{OC}_2\text{H}_5 > \text{NHCOCH}_3 > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$.

b) un effet inductif I, sensible dans toutes les positions dont la grandeur, pour un substituant donné, décroît dans l'ordre $7 > (4,6) > 5$.

Cet effet est négatif pour la plupart des substituants, il décroît dans l'ordre :

en 4 (— I) $\text{NO}_2 > \text{CN} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I} > \text{NHCOCH}_3 > \text{OC}_2\text{H}_5 > \text{OCH}_3$.

en 6 (— I) $\text{NO}_2 > \text{CN} > \text{I} \geq \text{Br} > \text{Cl} > \text{NHCOCH}_3 > \text{OCH}_3 > \text{OC}_2\text{H}_5$.

Le groupe NH_2 , classé habituellement (—I), augmente pourtant la stabilité du cycle en 4 et 6 ce qui semble conduire à lui attribuer un effet + I. Nous pensons qu'il faut envisager dans ce cas un déplacement mésomère à partir de la position méta elle-même par suite de la valeur particulièrement grande de T pour NH_2 .

8° L'ensemble de ces résultats rappelle étroitement ceux obtenus dans l'hydrolyse alcaline des esters benzoïques substitués et confirme le mécanisme commun admis pour les deux

réactions. Toutefois, l'« effet ortho », particulièrement puissant pour les esters halogénobenzoïques, est considérablement diminué pour les phtalides.

9° Les phtalides dissymétriques disubstitués dans le cycle lactonique peuvent être préparés par action des réactifs de Grignard sur les acides ortho acylbenzoïques obtenus eux-mêmes par action d'un organocadmien sur l'anhydride phtalique.

10° L'action des organocadmiens sur les anhydrides nitrophtaliques conduit principalement à des acides cétones nitrés. Le groupement nitré est relativement peu touché au cours de cette réaction.

11° Ces acides cétones nitrés donnent des esters, des amides et des phtalazones.

12° Par réduction on peut transformer l'acide nitro-3 benzoyl-2 benzoïque en carboxy-4 phényl-3 anthranile et l'acide nitro-5 acétyl-2 benzoïque en amino-6 méthyl-3 phtalide.

13° La possibilité de cette transformation établit d'une façon certaine la structure des acides obtenus dans l'action des organocadmiens sur les deux anhydrides nitrophtaliques. Il en résulte que

a) pour l'anhydride nitro-3 phtalique la fixation de l'ion carbéniate se fait principalement sur le carbonyle placé en ortho du groupe nitré ;

b) pour l'anhydride nitro-4 phtalique cette addition se fait surtout en para.

14° Il existe un certain parallélisme entre l'orientation de cette dernière substitution et les résultats obtenus dans l'hydrolyse alcaline des phtalides substitués.

15° Les composés suivants ont été obtenus par des méthodes nouvelles et des rendements améliorés :

Hydroxy-4 phtalide.

Methoxy-4 phtalide.

Ethoxy-4 phtalide.

Nitro-4 phtalide.

Ethoxy-6 phtalide.

Méthyl-3 phényl-3 phtalide.

Amino-6 diméthyl-3-3 phtalide.

Amino-6 diéthyl-3-3 phtalide.

Acide nitro-3 acétyl-2 benzoïque.

Acide nitro-3 benzoyl-2 benzoïque.

Acide nitro-6 benzoyl-2 benzoïque.

Acide nitro-5 benzoyl-2 benzoïque.

Acide nitro-4 benzoyl-2 benzoïque.

Nous avons indiqué un mode de formation pour les deux composés :

Amino-6 méthyl-3 phtalide.

Nitro-6 diméthyl-3-3 phtalide.

16° Au cours de ce travail nous avons isolé les composés suivants qui, à notre connaissance, n'avaient pas encore été préparés.

Phtalides substitués en 4 et dérivés

Amino-4 phtalide ($C_8H_7O_2N$).

Chlorhydrate du précédent ($C_8H_8O_2NCl$).

Amino-3 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_8H_{11}O_2N_3$).

Acétamino-4 phtalide ($C_{10}H_9O_3N$).

Acétamino-3 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_{10}H_{13}O_3N_3$).

Benzamino-4 phtalide ($C_{15}H_{11}O_3N$).

Dibenzamino-4 phtalide ($C_{22}H_{15}O_4N$).

Chloro-4 phtalide ($C_8H_5O_2Cl$).

Chloro-3 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_8H_9O_2N_2Cl$).

Bromo-4 phtalide ($C_8H_5O_2Br$).

Bromo-3 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_8H_9O_2N_2Br$).

Iodo-4 phtalide ($C_8H_5O_2I$).

Phtalides substitués en 5 et dérivés

Amino-4 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_8H_{11}O_2N_3$).

Acétamino-4 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_{10}H_{13}O_3N_3$).

Chloro-4 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_8H_9O_2N_2Cl$).

Bromo-4 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_8H_9O_2N_2Br$).

Nitro-5 phtalide ($C_8H_5O_4N$).

Fluoborate de phtalidyle diazonium-5 ($C_8H_5O_2N_2 + BF_4^-$).
Méthoxy-5 phtalide ($C_9H_8O_3$).
Acide méthoxy-4 hydroxyméthyl-2 benzoïque ($C_9H_{10}O_4$).
Ethoxy-5 phtalide ($C_{10}H_{10}O_3$).
Acide ethoxy-4 hydroxyméthyl-2 benzoïque ($C_{10}H_{12}O_4$).

Phtalides substitués en 6 et dérivés

Acide chloro-5 hydroxyméthyl-2 benzoïque ($C_8H_7O_3Cl$).
Acide bromo-5 hydroxyméthyl-2 benzoïque ($C_8H_7O_3Br$).

Phtalides substitués en 7 et dérivés

Acétamino-7 phtalide ($C_{10}H_9O_3N$).
Acétamino-6 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_{10}H_{13}O_3N_3$).
Amino-7 phtalide ($C_8H_7O_2N$).
Chlorhydrate de l' amino-7 phtalide ($C_8H_8O_2NCl$).
Benzamino-7 phtalide ($C_{15}H_{11}O_3N$).
Chloro-7 phtalide ($C_8H_5O_2Cl$).
Chloro-6 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_8H_9O_2N_2Cl$).
Bromo-7 phtalide ($C_8H_5O_2Br$).
Bromo-6 hydroxyméthyl-2 benzhydrazide ($C_8H_5O_2N_2Br$).
Iodo-7 phtalide ($C_8H_5O_2I$).
Acide hydroxyméthyl-2 hydroxy-6 benzoïque ($C_8H_8O_4$).

Phtalides substitués dans le cycle lactonique

Méthyl-3 éthyl-3 phtalide ($C_{11}H_{12}O_2$).
Éthyl-3 phényl-3 phtalide ($C_{16}H_{14}O_2$).
Nitro-6 méthyl-3 éthyl-3 phtalide ($C_{11}H_{11}O_4N$).
Amino-6 méthyl-3 éthyl-3 phtalide ($C_{11}H_{13}O_2N$).
Acétamino-6 méthyl-3 phtalide ($C_{11}H_{11}O_3N$).

Acides nitro-acylbenzoïques et dérivés

Nitro-3 acétyl-2 benzoate de méthyle ($C_{10}H_9O_5N$).
Nitro-3 acétyl-2 benzoate d'éthyle ($C_{11}H_{11}O_5N$).
Nitro-3 acétyl-2 benzamide ($C_9H_8O_4N_2$).
Phtalazone de l'acide nitro-3 acétyl-2 benzoïque ($C_9H_7O_3N_3$).
Phényl-3 carboxy-4 anthranile ($C_{14}H_9O_3N$).

Nitro-3 benzoyl-2 benzoate de méthyle ($C_{15}H_{11}O_5N$).

Nitro-3 benzoyl-2 benzoate d'éthyle ($C_{16}H_{13}O_5N$).

Acide nitro-5 acétyl-2 benzoïque ($C_9H_7O_5N$).

Nitro-5 acétyl-2 benzoate de méthyle ($C_{10}H_9O_5N$).

Nitro-5 acétyl-2 benzoate d'éthyle ($C_{11}H_{11}O_5N$).

Nitro-7 méthyl-4 phthalazone ($C_9H_7O_3N_3$).

Acide nitro-4 acétyl-2 benzoïque ($C_9H_7O_5N$).

Nitro-5 benzoyl-2 benzoate d'éthyle ($C_{16}H_{13}O_5N$).

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Structure de l'acide nitrique

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 4 Janvier 1952.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

A. CHATELET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH.

